



Onkologi

i sverige •

den oberoende
tidningen för
svensk cancervård

KONGRESSREFERAT

ASH

San Antonio
SOFs höstmöte

LUNGCANCER

Förfinade metoder
för en individualiserad
behandling

KLINIKEN I FOKUS

ASH Långbro Park: Avancerad
sjukvård i hemmet är framtiden

Neulasta®

minskar incidensen
av febril neutropeni
effektivare
än dagligt G-CSF¹
–med EN injektion per
kemoterapicykel²



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 myeloid 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 (Amgen 04/2008) och aktuella priser, se www.FASS.se och www.lfn.se



Den första och enda 100% humana monoklonala antikroppen för behandling av metastaserad kolorektalcancer hos patienter med vildtyp KRAS*

Målstyrd effekt
Säkert val
Varje dag är värdefull



* **Vectibix®** (panitumumab) R. **Indikationer:** Vectibix är indicerat som monoterapi vid behandling av patienter med EGFR-uttryckande metastaserande kolorektal cancer med icke-muterad (vildtyp) KRAS efter behandlingssvikt med kemoterapiregimer innehållande fluoropyrimidin, oxaliplatin och irinotekan. Koncentrat till infusionsvätska, lösning 20 mg/ml. Injektionsflaska.

Datum för översyn av produktresumén: 2008-12.

För fullständig information vid förskrivning, produktresumé och aktuella priser, se www.fass.se



Optimering av system frigör vård

I höstas fick en god vän till mig ett provsvar efter cellprovskontroll vilket ledde till beslut om operation. När hon frågar om tidpunkt för denna blir svaret att hon nog får räkna med att vänta i tre månader. Så långt är allt ok.

Ett par dagar senare äter hon lunch med en väninna och berättar för henne vad som är på gång. Väninnan pratar senare med sin mamma som är pensionerad läkare som säger att "så länge ska hon inte vänta", varvid mamman pratar med sina forna kollegor och vips får min vän en operationstid tre dagar senare! För henne var det utmärkt och hon är nu tillbaka på jobbet och mår bra.

Det som slog mig när jag fick höra historien var att det känns som att systemet har sina brister. Det finns säkert många möjliga förklaringar till att just den här operationstiden var ledig. Men, vad hade hänt med den lediga tiden om inte väninnans mamma hade ringt till sina kollegor? Är det säkert att den hade gått till någon annan? Eller hade operationssalen stått tom den förmiddagen?

Min fundering är hur stora besparings-/effektivitetsvinster det finns att göra genom att analysera även denna sida av sjukvården på samma sätt som vi i dag med självklarhet kräver hälsoekonomiska data för att introducera och subventionera läkemedel. Jag inser att det inte är en enkel fråga men det går förmodligen att frigöra en hel del resurser med ett optimerat system.

Vi kanske får se detta i samband med att cancerstrategin nu går in i ett mer operativt läge? Ett av syftena med strategin är ju att skapa en patientfokuserad och sammanhållen cancervårdkedja. Vilket rimligen ställer krav på att även se över hur vården organiseras.

Som ni vet vill vi bidra till att kunskap förmedlas mellan kliniker, kollegor, forskare och beslutsfattare. Det förutsätter att vi känner till när något nytt händer. Jag vill därför uppmana er alla till att informera oss om disputationer, forskningsresultat, samarbeten och intressanta patientfall etc. Mejla till ois@pharma-industry.se

Trevlig läsning!

Patrik Gustavsson
chefredaktör

redaktionsråd



Sören Lehmann
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
Medicinkliniken
Ryhov, Jönköping

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

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



Onkologi i Sverige är TS-kontrollerad
Upplaga 8000 exemplar

AROMASIN[®]

exemestan tabletter



Signifikant överlevnadsfördel vid adjuvant behandling med Aromasin¹

- Endokrin behandling för postmenopausala bröstcancerpatienter
- Signifikant minskad risk för metastatiskt recidiv och kontralateral bröstcancer¹
- Aromatashämmare som adjuvant behandling rekommenderas av internationella riktlinjer*
- Effekt utan att göra avkall på livskvaliteten

Switch for Life

Referens

1) Coombes et al. Lancet 2007; 369: 559-70

*) St Paul de Vence; St Gallen 2007

Aromasin (exemestan) 25 mg tablett. **Indikation:** Aromasin är indicerat för adjuvant behandling av postmenopausala kvinnor med tidig östrogenreceptorpositiv bröstcancer efter 2-3 års initial adjuvant tamoxifenbehandling. Aromasin är indicerat för behandling av avancerad bröstcancer hos kvinnor i naturligt eller inducerat postmenopausalt tillstånd med sjukdomsprogress efter anti-östrogen behandling. Effekt har ej visats hos patienter med negativt status beträffande östrogenreceptorer. **Förpackningar:** Tablett 25 mg, 30 respektive 100 tabletter; Pris: 30 styck blister, 1324.50 kr; 100 styck blister, 3994.50 kr Datum för översyn av produktresumén var 2008-12-10. För mer information se www.fass.se; <http://www.fass.se> 1037-Pfizer-01-2009-8234

48

56

68

42

52

30

Lungcancer

Diagnostik: Förfinade metoder banar väg för en individualiserad behandling
Karl-Gustaf Kölbeck

14

Intervju

Scheelepriset till HER2-upptäckaren Dennis Slamon
Fredrik Hed

20

Kongressreferat ASH

Nilotinib effektivare än imatinib mot KML
Anders Nystrand

26

Många intressanta KML-nyheter
Berit Markevärn

30

Ribomustin går från klarhet till klarhet
Hans Hagberg

34

Nya metoder ger säkrare stamcells-transplantationer
Anders Nystrand

38

Forskning

LRIG1 intressant hämmare av ERBB-receptorerna
Ingrid Ljuslinder

42

Prostatacancer

Vitamin B6 minskar dödlighet i prostatacancer
Sven-Olof Andersson

48

Anhörigperspektiv

Att leva med cancer – sjukdomens påverkan på närstående
Katarina Sjövall

52

Bröstcancer

Överlevnaden för äldre med bröstcancer kan förbättras
Irma Fredriksson

56

Sarkom

Sarkom karakteriseras i ett multidiagnostiskt samspel
Helene Sjögren, Magnus Hansson och Fredrik Enlund

62

Kliniken i fokus

ASIH Långbro Park: Avancerad sjukvård i hemmet är framtiden
Jan-Olof Smedberg

68

Kongressreferat

Från livsstil till nya spännande molekyler i San Antonio
Elisabet Lidbrink

76

SOF's höstmöte: Onkologi stämmans livligaste sektion
Sara Kinhult

82

Ledare

3

Notiser

8

Utbildning: LymfA2

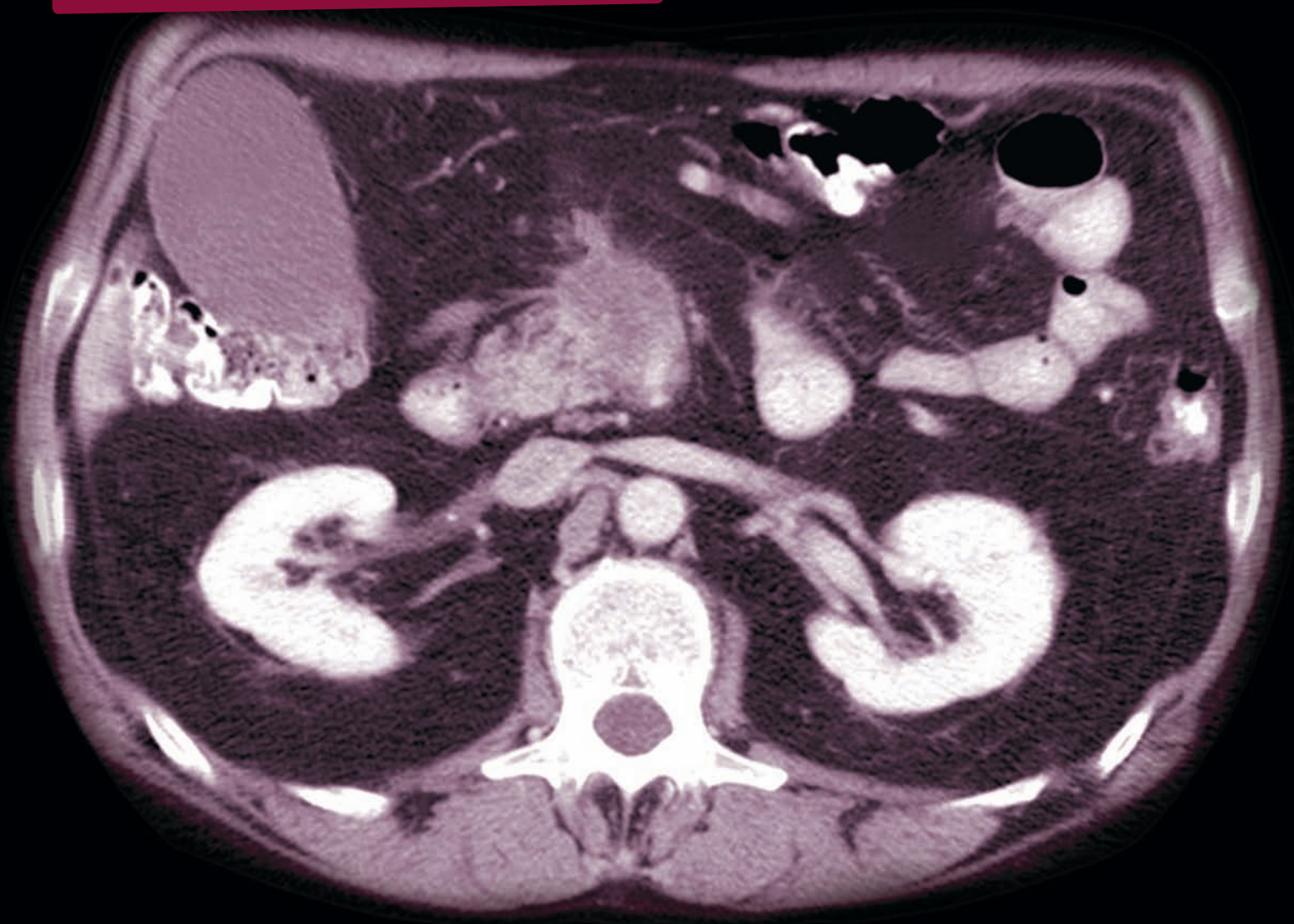
En interaktiv utbildning om lymfom och KLL

90

Diagnos: **AVANCERAD PANKREASCANCER**

Ettårsöverlevnad med Tarceva plus gemcitabin: **23,8%**^{1,2}

Ettårsöverlevnad med enbart gemcitabin: **19,4%**^{1,2}



SVART PÅ VITT. DEN HÄR PATIENTEN KAN LEVA LÄNGRE MED TARCEVA.

Tarceva är ett framsteg inom förstahandsbehandling av pankreascancer. Den patient som fått diagnosen avancerad pankreascancer kan leva längre med Tarceva.

Tarceva är det första läkemedlet som i kliniska studier visat en förbättrad överlevnad jämfört med enbart gemcitabin i den här patientgruppen.

Kliniska studier visade att ettårsöverlevnaden med Tarceva plus gemcitabin var 23,8 %, jämfört

med 19,4 % med placebo plus gemcitabin.^{1,2}

Förskriv Tarceva och ge patienter med diagnosen avancerad pankreascancer chansen att leva längre.



1. Tarceva® (Erlotinib) produktresumé, F. Hoffmann-La Roche Ltd. 2. Data on file, OSI Pharmaceuticals, Inc. 3. Malcolm Moore et al. JCO 25:1960-66 (2007).

Tarceva® (Erlotinib) EGFR-tyrosinkinashämmare L01XE03 (Rx, F).

Produktresumé uppdaterad 28 maj 2009. Indikationer: **Icke-småcellig lungcancer:** Tarceva är indicerat för 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 kliniskt relevanta effekter av behandlingen har inte påvisats hos patienter med EGFR-negativa tumörer. **Pankreascancer:** Tarceva i kombination med gemcitabin är indicerat för behandling av patienter med metastaserad pankreascancer. När Tarceva förskrivs bör hänsyn tas till faktorer som är förknippade med förlängd överlevnad. Beakta risken för dehydrering vid långvariga diarréer och kräkningar. Samtidig annan medicinering och fortsatt rökning kan påverka upptaget och metabolismen av Tarceva. Patienter som plötsligt utvecklar lungsymtom såsom andnöd, hosta och feber, ska behandling med Tarceva avbrytas under diagnostisk utredning. **För förpackningar och priser samt övrig information se www.fass.se. Roche AB, Tel 08-726 12 00.**

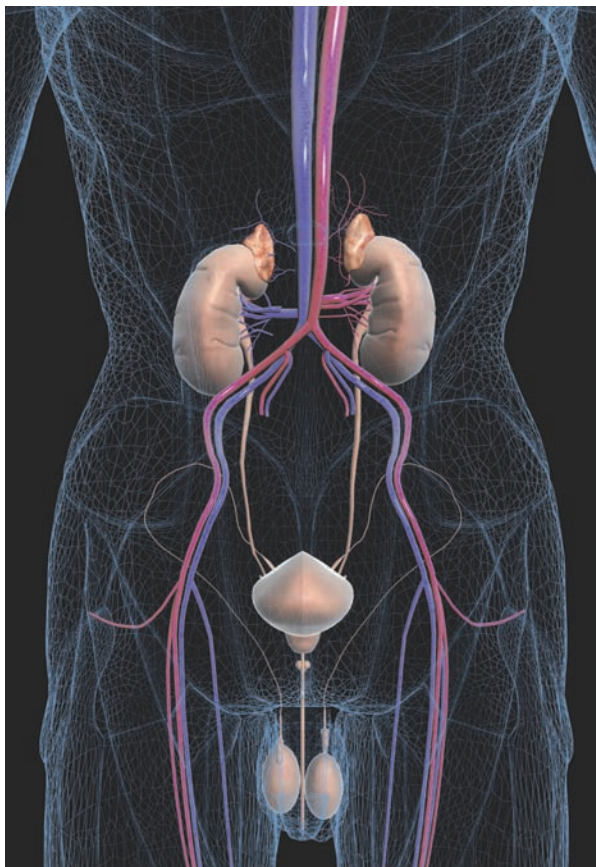
 **Tarceva®**
erlotinib

Roche AB: 08-726 12 00. För läkare med medicinska frågor: 020-76 24 32. www.tarceva.se

50 000 000

Donation ska få ned incidensen i bröstcancer med 50 procent

Karolinska Institutet har av makarna Märta och Hans Rausing mottagit en donation om 50 miljoner kronor för ett storskaligt forskningsprojekt kring bröstcancer. Projektet, som blir ett av de största bröstcancerprojekten i världen, har som övergripande målsättning att på sikt få ned antalet insjuknade i bröstcancer med 40–50 procent. (Källa: KI)



Ny behandling framkallar programmerad celledöd

EU har godkänt en ny behandling för patienter med metastaserande cancer från urinblåsan eller urinvägarna. En internationell studie visar att den nya behandlingen med läkemedlet Javlor ökar livslängden med drygt två månader för dessa patienter. Det gäller patienter som tidigare behandlats med platinabaserade cancerläkemedel där behandlingen inte längre har effekt. Nu finns ett nytt behandlingsalternativ för dessa patienter. Den aktiva substansen i Javlor, vinflunin, tillhör en grupp läkemedel mot cancer som kallas vinkaalkaloider. Vinflunin fäster vid ett protein i cellerna som kallas tubulin. Därigenom motverkas den normala processen för celledelning och i stället aktiveras så småningom tumörcellens program för programmerad celledöd. (Källa: Pierre-Fabre)

Genetiska anlag för kronisk lymfatisk leukemi identifierade

Forskare vid Uppsala universitet har, i samarbete med internationella kolleger, funnit ett samband mellan vanligt förekommande genetiska varianter i arvsmassan och genetisk sårbarhet för att utveckla sjukdomen kronisk lymfatisk leukemi. Resultaten finns publicerade i tidskriften Nature Genetics. I en annan studie, publicerad i tidskriften Blood, presenterar samma forskargrupp en ny mekanism för hur sjukdomen uppkommer och utvecklas. (Källa: Uppsala Universitet)



Meda har förvärvat rättigheter till Ceplene

Indikationen för Ceplene är underhållsbehandling och förebyggande av återfall hos vuxna med akut myeloid leukemi (AML). (Källa: Meda)

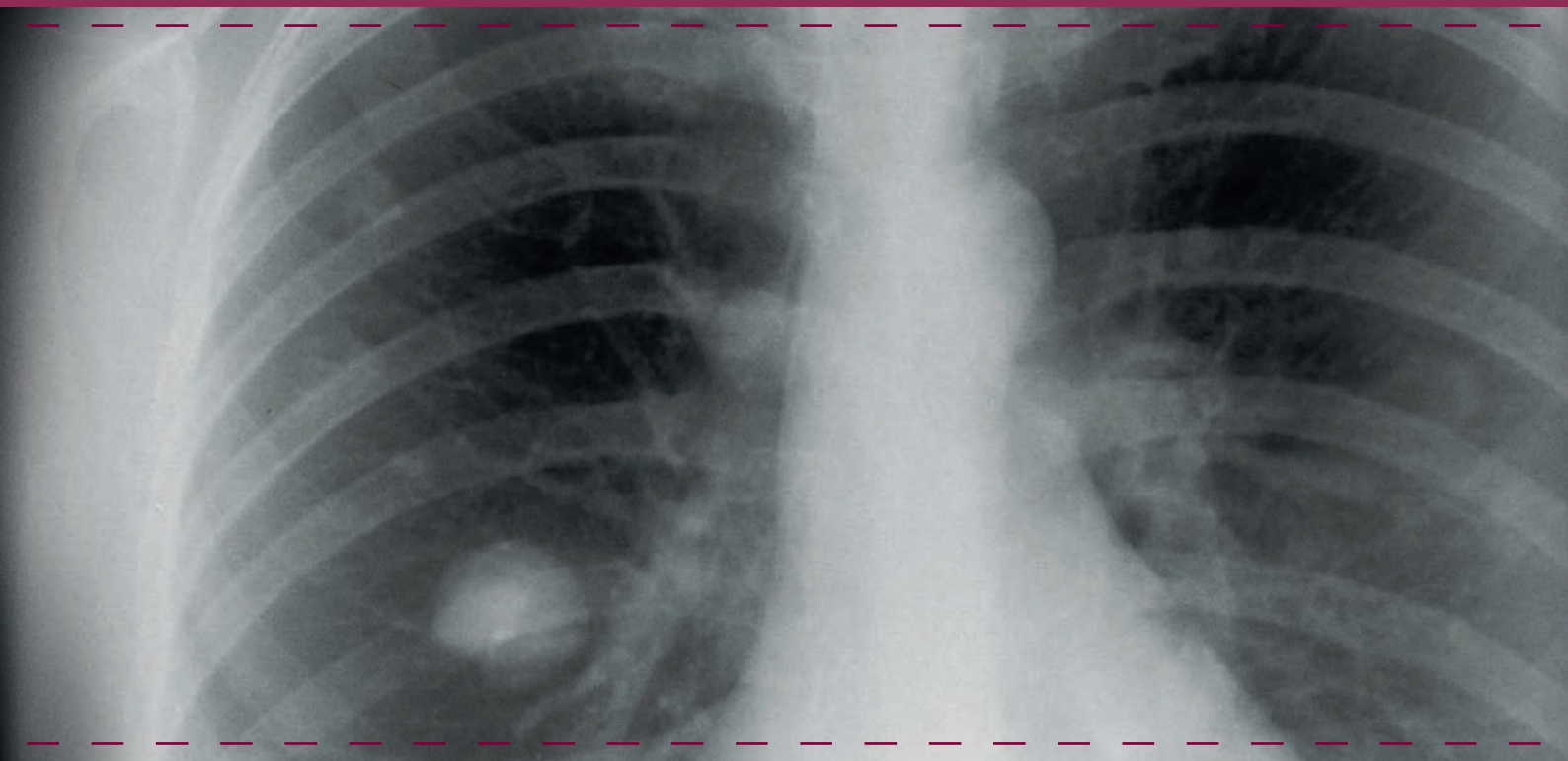
God behandlingseffekt av Nexavar tillsammans med kemoterapi

Nya studieresultat från två fas II-studier visar att Nexavar ger en god behandlingseffekt tillsammans med kemoterapi vid spridd bröstcancer, utan några nya oväntade biverkningar. Under bröstcancerkongressen i San Antonio presenterades två placebokontrollerade, dubbelblinda och randomiserade fas II-prövningar där Nexavar (sorafenib) har utvärderats i kombination med capecitabin och paklitaxel.

I studien med capecitabin (också tablettbehandling) ingick totalt 229 patienter med lokalt spridd eller metastaserad HER2-negativ bröstcancer som tidigare hade genomgått högst en behandling med kemoterapi. Resultaten visade att de som fått kombinationen Nexavar och capecitabin hade 74 procent längre liv utan sjukdomsförsämring (progressionsfri överlevnad, PFS).

Skillnaden var statistiskt säkerställd (6,4 månader jämfört med 4,1 månader, HR=0,576; p=0,0006) och inga nya biverkningar framkom under studien. Under nästa år startar en fas III-studie i syfte att registrera behandlingsmetoden (Nexavar i kombination med capecitabin) för kvinnor med spridd bröstcancer.

Resultaten från den andra studien, där kombinationen av Nexavar tillsammans med paklitaxel har utvärderats, visar en statistiskt säkerställd skillnad i tid till sjukdomsprogress (8,1 månader jämfört med 5,6 månader) för de patienter som fick Nexavar, jämfört med placebo. Totalt ingick 237 patienter i studien som randomiserades till behandling antingen med 400 mg Nexavar, eller 400 mg placebo, två gånger dagligen. I kombination med 90 mg/kvm per vecka under tre veckors behandling, följt av en veckas behandlingsuppehåll. (Källa: Bayer-Schering)



FEMAR hjälper dig hålla fjärrmetastaserna utanför bilden

FEM200902.87

FEMAR är den enda aromatashämmaren som signifikant minskar risken för tidiga fjärrmetastaser redan efter 26 månaders uppföljning – jämfört med tamoxifen – hos patienter med tidig östrogenreceptorpositiv bröstcancer:

- 19% minskning av den totala relativa risken för återfall ($p=0,003$)^{1,2}
- 27% minskning av den totala relativa risken för fjärrmetastaser ($p=0,001$)^{1,2}

Sjukdomsfri överlevnad för fjärrecidiv (DDFS) är en sekundär endpoint i BIG 1-98 studien. Som primärendpoint i studien är sjukdomsfri överlevnad (DFS). Godkännandet för tidig adjuvant behandling är baserat på en medianuppföljning på 26 månader, $n=8010$ (ITT-analysen exkluderade 18 patienter på grund av återtagande av informerat samtycke).

Femar tolererades i allmänhet väl vid adjuvant behandling av tidig bröstcancer. Upp till 70–75% av de patienter som erhöll adjuvant behandling fick biverkningar av mild eller medelsvår natur. De vanligaste biverkningarna med Femar var blodvallningar, nattliga svettningar, artralgi, viktökning och illamående. Av dessa inträffade endast artralgi signifikant oftare vid Femarbehandling jämfört med tamoxifen (20% mot 13% för tamoxifen). Femarbehandling var associerad med högre risk för osteoporos (2,2% mot 1,2% för tamoxifen). Följande biverkningar inträffade efter randomisering, oberoende av orsak, i Femar- respektive tamoxifengruppen: tromboemboliska biverkningar (1,5% mot 3,2%, $p<0,001$), angina pectoris (0,8% mot 0,8%), hjärtinfarkt (0,7% mot 0,4%) och hjärtsvikt (0,9% mot 0,4%, $p=0,0006$). **FEMAR® (letrozol, aromatashämmare)** Indikation: Adjuvant behandling av postmenopausala kvinnor med tidig östrogenreceptorpositiv bröstcancer. Förlängd adjuvant behandling vid hormonberoende tidig bröstcancer hos postmenopausala kvinnor som tidigare behandlats med standard adjuvant tamoxifenbehandling i 5 år. Vid avancerad östrogen-receptorpositiv bröstcancer hos postmenopausala kvinnor. Effekt har inte påvisats hos patienter med negativ östrogenreceptorstatus. Beredningsform och styrka: Tablett 2,5 mg en gång om dagen. Förmån, förpackning och pris: Rx, F, Tablett 2,5 mg: 30 styck blister, 1178,50 kr; 100 styck blister, 3546,50 kr. Produktresumén uppdaterad 2008-11-12. ATC-kod L02BG04. För fullständig information se: www.fass.se

Referenser: 1. A Comparison of Letrozole and Tamoxifen in Postmenopausal Woman with Early Breast Cancer: The BIG 1-98 Collaborative group. N Engl J Med 2005; 353:2747-57. 2. Femar Produktresumé.

Femar®
(letrozol)



Analys av DNA-metyleringsdata får bidrag

Stiftelsen för strategisk forskning (SSF) har till en grupp forskare vid Uppsala universitet beviljat ett femårigt rambidrag på 20 miljoner kronor för epigenetiska studier av patienter med akut barnleukemi. Projektet leds av professor Ann-Christine Syvänen vid institutionen för medicinska vetenskaper. Det är ett samarbete mellan tre forskargrupper vid Uppsala universitet som kompletterar varandra med olika expertis.

Professor Ann-Christine Syvänen och hennes medarbetare utvecklar och använder nya storskaliga metoder för genom-analyser. I projektgruppen ingår också professor Gudmar Lönnérholm vid institutionen för kvinnors och barns hälsa, med lång klinisk erfarenhet i barnonkologi och Mats Gustafsson som är professor i medicinsk bioinformatik.

Projekt skall analysera en unik biobank med nordiska prover som samlats in vid 21 sjukhus i de nordiska länderna. I projektet skall DNA-metyleringsdata analyseras mot kliniska parametrar hos patienterna med hjälp av ett "systemmedicinskt" tillvägagångssätt. (Källa: Uppsala Universitet)

Bidrag till ss-kontakt

Universitetssjukhuset Örebro (USÖ) har tillsammans med Centralsjukhuset i Karlstad (CSK) fått 900 000 kronor från Cancerfonden för att utveckla en sjuksköterskemottagning för patienter med cancer i huvud- och halsområdet. USÖ har idag en mycket hög medicinsk kompetens för behandling av cancer i huvud- och halsområdet och tar emot patienter från stora delar av Sverige. Nu utvecklas verksamheten med en sjuksköterskemottagning som syftar till att öka trygghet och vårdkvalitet genom att, utöver den medicinska behandlingen, erbjuda patienterna en kontinuerlig och personlig sjuksköterskekontakt upp till ett år efter avslutad behandling. Sjuksköterskemottagningen kommer att följas och utvärderas i ett gemensamt forskningsprojekt med Karlstad och Örebro universitet.



Skånsk informationskampanj om PSA test

Region Skåne ska informera alla skånska män över 50 år om att det går att testa sig för prostatacancer. Men det blir ingen allmän screening. Politikerna i regionen verkar vara eniga om det behövs bättre information om att det går att undersöka om man har fått prostata-cancer genom ett blodprov, ett så kallat PSA-test. Det förslag som finns är att ta fram en informationskampanj, riktad till män mellan 50 och 69 år i Skåne, om vilka för- och nackdelar det finns med att testa sig. (Källa: Sydsvenskan.se)



open

Vi arbetar kanske med en utopi, men räddar tusentals liv på vägen

Vårt yttersta mål är att cancer ska bort från listan över världens mest hälsovådliga sjukdomar. Men ibland är resan lika viktig som målet – i synnerhet om den förbättrar och förlänger livet för tusentals patienter över hela världen.

Vår resa började på 1970-talet med såväl svenska som internationella forskare ombord – ett samarbete som burit frukt flera gånger om: Femar (letrozole), Zometa (zoledronsyra), Exjade (deferasirox), Sandostatin LAR (oktreotid), Glivec (imatinib) samt Tasigna (nilotinib).

Och resan går vidare. Vi har historiken, viljan och förutsättningarna att föra cancerforskningen framåt – till förmån för alla patienters bästa.

Större möjlighet att bota kvinnor med aggressiv bröstcancer

Långtidsuppföljning av två stora oberoende studier bekräftar att ett års behandling med Herceptin vid tidig HER2-positiv bröstcancer ökar möjligheterna till bot. Trots att cancer är mycket aggressiv är drygt 80 procent av patienterna i livet fortfarande efter fem år. Det är två oberoende internationella forskargrupper som genomfört två randomiserade fas III-studier.

Femårsuppföljning av studierna presenterades vid bröstcancerkongressen i San Antonio. Båda studierna visar att ett års behandling med antikroppen Herceptin minskar risken för återfall och död för kvinnor med tidig HER2-positiv bröstcancer jämfört med om bara cytostatika ges. Därmed ökar möjligheten till bot för kvinnor med HER2-positiv bröstcancer. (Källa: Roche)

Kombinationsbehandling med Herceptin och Avastin

Att kombinera två antikroppar är en effektiv förstahandsbehandling för kvinnor med spridd HER2-positiv bröstcancer visar en ny fas II-studie. I studien har man kombinerat Herceptin och Avastin och behandlat 50 kvinnor, alla med spridd HER2-positiv bröstcancer och tidigare obehandlade för sin spridda sjukdom.

Studien visar lovande resultat för kombination av två antikroppar som första linjens behandling vid spridd HER2-positiv bröstcancer. Hos närmare hälften av patienterna (48 procent) krympte tumören och för 74 procent stabiliserades tumörsjukdomen. Resultaten presenterades på den internationella bröstcancerkongressen i San Antonio, USA. (Källa: Roche)



Män med cancer får egen rehabgrupp

Onsdagen den 20 januari startade speciella samtalsterapi- och yogagrupper för män med cancer på Akademiska sjukhuset. Samtalsterapi och yoga har funnits som självhjälpkurs på Akademiska sjukhuset sedan 2006. Hittills har drygt 800 cancerpatienter gått femveckorskursen, som förutom yogapass omfattar kognitiv samtalsterapi, kostråd och informationsträffar på olika teman. Syftet är dels att ge deltagarna hjälp att hitta nya vägar och strategier för att bearbeta livsfrågor, dels att stimulera till motion och möte med andra i en liknande situation. Tack vare bidrag från Cancerhjälpen är kurserna från och med i år kostnadsfria för alla deltagare.

Effektivt cancertest

Fler fall av livmoderhalscancer kan förhindras med ett enkelt virustest i stället för att försöka upptäcka cellförändringar. Virustestet är dubbelt så känsligt jämfört med det som görs idag.

Det visar en studie som är gjord på nästan 100 000 kvinnor som presenteras i the Lancets speciella cancerupplaga i januari. Resultatet slår fast det som tidigare och mindre undersökningar tidigare har visat: att virustestet är känsligare än den traditionella metoden där man manuellt letar efter cellförändringar i cellprovet. Själva cellprovet görs på samma sätt som i dag där en barnmorska med hjälp av en borste tar celler från livmoderhalsen. Det är i analysen som görs därefter som virustestet är känsligare och man hittar fler fall av de förstadier av cancer som man letar efter och som med behandling i rätt tid gör att de inte går vidare till livmoderhalscancer. Förutom att HPV-testet är känsligare så är det också betydligt billigare. Enligt Joakim Dillinger, professor i infektionsepidemiologi vid Karolinska institutet så kommer det ändå att dröja innan det ersätter den traditionella analysen vid cellprovtagning. □ De här som vi kallar falskt positiva test är en baksida av screeningen, och de är fler med det här nya virustestet. De är ungefär dubbelt så mycket som för det vanliga cellprovet. Så man kan säga att fördelarna är dubbelt så bra, men nackdelarna är dubbelt så många, säger Joakim Dillinger. Virustestet är dubbelt så känsligt och skulle göra att kvinnor inte behöver testa sig för livmoderhalscancer mer än vart 6:e år jämfört med vart 3:e som det är i dag. (Källa: SR.se)

Gratis
Cancernyheter
veckovis!

Anmäl dig till vårt
nyhetsbrev du med på
www.onkologiisverige.se

 **Onkologi** i Sverige



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Dagens cancerforskning

leder fram till morgondagens
medicinska
framsteg



Trots att det har skett flera stora medicinska framsteg när det gäller behandlingen av cancer finns det fortfarande mycket kvar att göra när det gäller förbättringen av diagnostisering och behandling. Vår forskning och produktutveckling är inriktad på att identifiera nya terapier samt kartlägga viktiga cellmekanismer och härigenom få en bättre förståelse för varför cancer uppstår.

Vi är som företag dedikerade när det gäller att så snabbt som möjligt få fram framtidens individanpassade cancerbehandlingar för att kunna rädda liv och undvika onödigt lidande.

Våra ledord är *passion*, *innovation* och *engagemang*, och vår vision är att cancer ska vara en kronisk eller botbar sjukdom.

Vår forskningspipeline är inriktad på nya, specialiserade behandlingsområden. Därför värderar vi löpande alla nya och pågående projekt med potential att förbättra behandlingen av de som drabbas av cancer.

På Bayer anser vi att läkemedel ska vara effektiva, säkra och tillgängliga för alla patienter. Vi arbetar inte bara för att läkemedel ska nå ut på marknaden, utan även för att de ska hamna hos dem som bäst behöver behandlingen.

Oncology @ Bayer

Passion. Innovation. Dedication.

Bayer AB, Box 606 SE-169 26 Solna. Tel: +46 8-580 223 00,
Fax +46 8-580 223 01. www.bayerscheringpharma.se



DIAGNOSTIK VID LUNGANCER

Förfinade metoder banar väg för en individualiserad behandling

Ibland görs lungcanceroperationer i onödan, eftersom rekommendationen vid starkt misstänkt tidig lungcancer har varit att operera. På Karolinska är denna grupp ungefär 20 procent av de operationer som görs på cancermisstanke. Det finns alltså ett stort behov av enklare och känsligare metoder för att diagnostisera cancer och detektera utbredningen, skriver överläkare **Karl-Gustaf Kölbeck**, Karolinska universitetssjukhuset, Solna. Ett sätt att bedöma lungcancer med ökad precision och därmed öka chansen till bästa behandling är att utnyttja moderna undersökningsmetoder som ultraljudsendoskopi och PET/CT, skriver han.

Lungcancer är den cancerform som skördar flest liv i västvärlden. Även i medelinkomstländer är lungcancer vanlig. I länder som Kina röker en stor del av den manliga befolkningen, vilket banar väg för en framtida lungcancerepidemi. Sam-

tidigt har lungcancer hos personer som aldrig har rökt kommit i fokus under senare tid. I Sverige har cirka 10 procent av dem som drabbas av sjukdomen aldrig rökt, 5 procent av männen och 15 procent av kvinnorna.

Lungcancer hos aldrig-rökare skiljer sig i vissa avseenden från den rökinducerade canceren. Dels är den nästan aldrig av typen småcellig eller skivepitelcancer utan oftast av typen adenokarcinom. Dels har det visat sig att mutationer i



”En noggrann vävnadstypning är redan i dag av stor betydelse för att ge den bästa behandlingen.”

receptorn för en tillväxtfaktor, EGF-receptorn, är betydligt vanligare i lungcercertumörer hos aldrig-rökare än vid rökningssinducerad cancer, vilket visat sig bana väg för nya behandlingsprinciper.

Subgruppering inom typen icke småcellig cancer har också, något överraskande, visat sig vara av betydelse för val av behandling vid spridd sjukdom. En noggrann vävnadstypning är alltså redan i dag av stor betydelse för att ge den bästa behandlingen, vilket ställer ökade krav på det diagnostiska materialet.

BEHOV AV FÖRBÄTTRAD DIAGNOSTIK

Traditionellt har klinisk undersökning, dynamisk spirometri, lungröntgen, datortomografi av bröst- och övre bukhåla samt bronkoskopi ingått i normalutredningen vid starkt misstänkt lungcancer. Vid behov har utredningen kompletterats med ytterligare bildiagnostik som ultraljudsundersökning av lever/binjurar, skelettscintigrafi och datortomografi av skalle, men detta vanligen endast

på klinisk misstanke om tumörspridning.

Inför operation har en mer detaljerad funktionsutredning och mediastinoskopi för kartläggning av lymfkörtelstatus varit aktuell.

Vid starkt misstänkt lungcancer har rekommendationen vid tidig lungcancer, stadium I–II, varit att operera, även om positiv vävnadsdiagnos saknats. Upp till hälften av alla operationer har gjorts utan föregående vävnadsdiagnos. Ibland görs alltså operationer ”i onödan”, det vill säga det visar sig att tumören är helt ofarlig och inte behöver behandlas. På Karolinska är denna grupp ungefär 20 procent av de operationer som görs på cancermisstanke. I en del av dessa fall är ändå operationen till nytta, eftersom det kan vara enda sättet att få en diagnos, och även godartade diagnoser kan ju vara väsentliga att klarlägga.

Tyvärr får många av de radikalt opererade återfall i sjukdomen. Här finns alltså ett stort behov av förbättrad diag-

nostik, ett behov av enklare och känsligare metoder både för att diagnostisera cancer och för att detektera tumörutbredning.

Ett annat problemområde är den långa tid utredningarna tar. Mediantiden för utredning är enligt det nationella kvalitetsregistret för lungcancer över 30 dagar för icke småcellig lungcancer, vilket alltså innebär att det tar längre tid än så för hälften av patienterna¹.

Till det kommer väntetiden för att påbörja behandling. Problemen har uppmärksammats såväl nationellt som internationellt, vilket har lett till stora satsningar på en förbättring bland annat i Danmark och Storbritannien. ”Fast track”-projekt har redovisats där utredningen görs mycket snabbt genom att låta alla patienter gå igenom ett på förhand definierat utredningsschema som innefattar klinisk undersökning, PET/CT, bronkoskopi med vävnadsprov och multidisciplinär rond². Här finns i Sve-

rige utrymme för förbättring, men det kräver utökade resurser för framför allt PET/CT.

DE MEST DYNAMISKA METODERNA

De områden som varit mest dynamiska under senare år är dels lymfkörtelutredning och staging med ultraljudsendoskopi/ny bilddiagnostik, dels vävnadskaraktäristik.

Ultraljudsendoskopi Tumörspridning till lymfkörtlar i mediastinum är vanlig vid lungcancer, framför allt vid större och centrala tumörer. Även vid perifer, liten cancer har upp till 20 procent av tumörerna gett upphov till lymfkörtelengagemang mediastinalt. Därför har man rekommenderat preoperativ mediastinoskopi inför flertalet planerade kirurgiska resektioner.

Vid ingreppet samlas lymfkörtlar systematiskt in från tre lymfkörtelstationer. Det förekommer dock ganska ofta att man vid operation ändå påträffar patologiska körtlar mediastinalt genom peroperativ provtagning. Dels beror detta på att man vid mediastinoskopi inte kommer åt alla aktuella körtlar. Dels har man ofta undvikit mediastinoskopi inför operation där datortomografi inte indikerat tumörspridning.

Två nya metoder, esofagalt och endobronkiellt ultraljud, kombinerat med nålpunktion i realtid har radikalt förenklat provtagningen från lymfkörtlar i mediastinum³. Dessutom är flera körtelstationer mer åtkomliga för ultraljudsendoskopi än för mediastinoskopi.

Esofagalt ultraljud (EUS) har blivit standardmetod för att komma åt den subcarinala körteln (position 7) och de paraesofagala körtlarna (position 8). Genom att föra ner endoskopet i ventrikeln är det dessutom lättare att komma åt att punktera misstänkta metastaser i vänster binjure transgastriskt än vid externt ultraljud (bild 1).

Även körtlar i aortopulmonella fönstret (position 5) kan ibland nås transesofagalt. Dessa positioner kan vara svåråtkomliga för annan metodik inklusive mediastinoskopi. Vanligen tas finnålsprov för cytologisk diagnostik, vid vilket ett snabbt diagnosbesked är möjligt genom att cytologen medverkar direkt vid punktionen. Även provtagning med mellannålsteknik är möjlig, vilket är

ENDOSKOPISKT ULTRALJUD – EUS

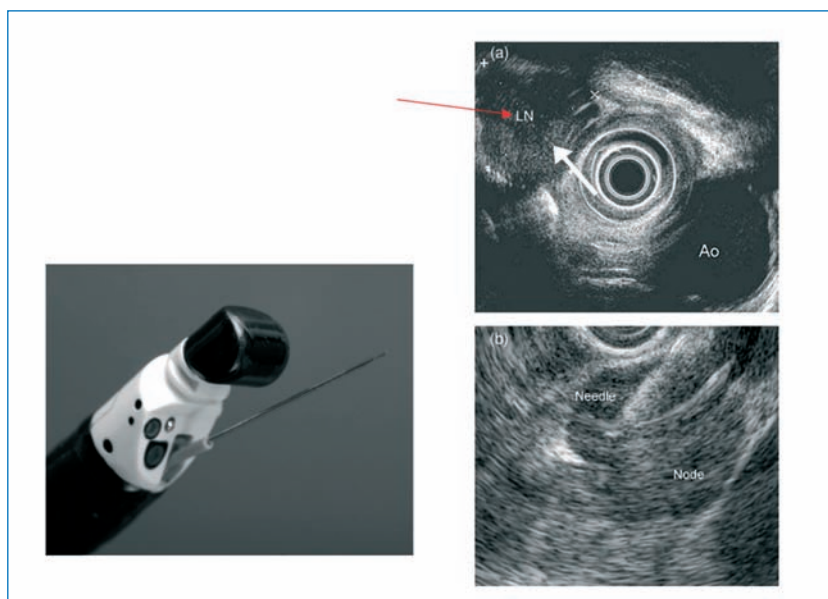


Bild 1. Ultraljudsendoskop (vänster bild) där man via matstrupen med hjälp av ultraljud (bilder till höger) kan lokalisera en förstörd lymfkörtel (röd pil, "node") och ta vävnadsprov med finnål ("needle").

viktigt vid lymfomfrågeställning och även vid icke maligna tillstånd såsom granulomatös sjukdom.

Med endobronkiellt ultraljud (EBUS)⁴ nås dels körtlar invid trakea (position 2 och 4), men även hiluskörtlar (position 10 och 11)(bild 2). Endobronkiellt kan även subcarinal körtel nås. Provtagning från hiluskörtlar kan vara av betydelse dels för att på ett rimligt sätt få en positiv vävnadsdiagnos men också för stadiindelning i fall där större ingrepp än lobektomi inte är möjligt av funktionella skäl.

Genom att kombinera EUS och EBUS kan flertalet mediastinala körtlar nås, och därmed behovet av mediastinoskopi minskas. Positivt fynd i mediastinum

utesluter i praktiken i de flesta fall kirurgi. Onkologisk behandling (radio- och kemoterapi) har också uppvisat likartad eller bättre långtidsöverlevnad jämfört med kirurgi vid mediastinalt engagemang.

Inför kirurgi är mediastinoskopi fortfarande "gold standard". Provtagning görs på tre stationer, varav den subcarinala ska vara en, och de andra beror på tumörens lokalisering. Fördelen jämfört med ultraljudsendoskopisk provtagning är att även mindre, eller för ultraljudet ej detekterbara körtlar kan utvärderas.

Bilddiagnostik Helkroppsdatortomografi introducerades på 1980-talet, men har genomgått en snabb teknisk utveck-

ENDOBRONKIELLT ULTRALJUD – EBUS

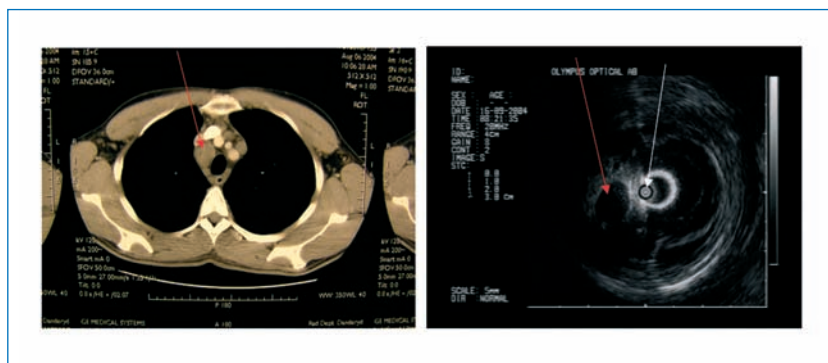


Bild 2. Paratrakeal lymfkörtel med DT (röd pil vänster bild) och ultraljud (vit pil indikerar ultraljudsprob i höger bild).

ling sedan dess. Framför allt går undersökningen allt snabbare att genomföra, och upplösningen har mångfaldigats. Datortomografi (CT) är i dag tillgängligt på alla sjukhus, tekniken medger en mycket detaljerad bedömning av primärtumörens utbredning i förhållande till omgivande vävnader (T-faktorn) och är relativt billig. Datortomografi är därför fortfarande standardundersökning för att bedöma sjukdomsutbredning vid lungcancer.

En annan intressant teknik är magnetresonanstomografi (helkroppss-MR), men den kräver lång tid för tolkning och finns för närvarande inte tillgänglig annat än på få center. I vissa situationer är riktade MR-undersökningar av värde, till exempel misstanke om engagemang av de stora kärlen, trakea/carina, bröstvägg och framför allt sulcus superior-tumörer. Vid kontrastöverkänslighet har MR också en nisch.

Lymfkörtelengagemang (N-faktorn) är svårare att bedöma med CT och MR. Här kan man främst gå på storleken på de enskilda körtlarna. Det är viktigt att mäta på rätt sätt: CT har ett högt negativt prediktivt värde om korta axeln inte överstiger 1 cm hos någon mediastinal körtel. Om körtlar som överstiger 1 cm kan påvisas måste biopsi göras, eftersom specificiteten inte är tillräckligt hög. MR har litet värde för lymfkörtelstaging.

Fjärrmetastaser (M-faktorn) är vanligast i skelett, hjärna, binjurar och lever. De två sistnämnda bör bedömas genom att CT-undersökningen utvidgas till övre delen av buken, där även njurarna bör tas med. Här finns många felkällor, bland annat är två tredjedelar av binjurförstorningar adenom. Skelett/hjärna undersöks som regel endast vid kliniska symptom.

Sammanfattningsvis behöver CT-fynd ofta styrkas med annan bilddiagnostik eller biopsi, vilket är en svaghet.

DETALJERAD KARTLÄGGNING

Vid utredning/stadieindelning av lungcancer medger ny bilddiagnostik en detaljerad kartläggning av tumörens utbredning. Det som tillmätts störst intresse är FDG-PET (positronemissionstomografi), där radioaktivt märkt glukos detekteras (bild 3). Glukos tas upp av metaboliskt aktiva vävnader, som till exempel

”Noggrann kartläggning av lymfkörtelstatus är viktigt för att identifiera de patienter som kan opereras med kurativ intention”

hjärna och inflammationshärddar men också av maligna tumörer. Numera introduceras bara kombinerad PET- och CT-apparat, vilket gör att patologiska upptag lätt kan lokaliseras. Man får också CT:ns goda detaljupplösning på köpet³.

För T-faktorn ger PET ensamt inte så mycket ytterligare information jämfört med CT. Kombinationen med CT (PET-CT) kan vara av värde i vissa svårbedömda situationer, till exempel för att bedöma om aorta är invaderad eller inte, där PET kan skilja ut fibros från tumör. PET-undersökning är också av värde för att bedöma sannolikheten för om en för-tätning är malign eller inte, även om här finns felkällor, som exempelvis inflammatoriska förändringar, granulomatös sjukdom.

För N-faktorn visar flera studier och tre metaanalyser att PET är bättre än

CT, och det finns viss evidens för att PET-CT förbättrar värdet ytterligare. Hur ska då resultaten tolkas? Här råder inte fullständig samstämmighet, men man är överens om att patologiskt fynd alltid bör styrkas med biopsi, eftersom falskt positiva upptag förekommer.

Skulle PET/CT vara helt negativ med avseende på körtlar kan man gå direkt på torakotomi vid perifer stadium I-tumörer, i vissa fall utan ytterligare provtagning. Mediastinal lymfkörtelstaging är att rekommendera vid större tumörer och alltid inför pulmekтоми trots negativ PET. Peroperativt ska alltid en noggrann kartläggning av lymfkörtlarna göras med provtagning enligt ett systematiskt schema beroende på tumörlokalisering. Vid kirurgiskt stadium II-IIIa som framför allt inkluderar fall med spridning till pulmonella och mediastinala lymfkörtlar har man mest att vinna på adjuvant kemobehandling. Det är alltså viktigt att identifiera dessa genom en noggrann kartläggning.

PET är en suverän metod för att upptäcka fjärrmetastaser (M-faktorn). I en egen studie hittade vi metastaser hos 8 av 53 patienter med kliniskt stadium III som var inplanerade för kemoradioterapi. I andra material ligger frekvensen mellan 5–29 procent. Även här gäller att belägga solitära positiva fynd med biopsi. PET-negativa lesioner som är mindre än 1 cm kan ändå vara metastaser, vilket bör observeras. Vidare går CNS inte att bedöma med PET.

Sammanfattningsvis medför tillägg av PET och PET/CT att stadieindelning och i slutändan val av behandling ändras. ”Up-staging” kan ses i mellan 15–40 procent, ”down-staging” hos 10–20 procent. Behandlingsval påverkas i 25–40 procent av fallen. Man kan också se att andelen inkompleta operationer är lägre genom tillägg av PET. Solitära positiva fynd bör biopsieras om utfallet påverkar val av behandling.

Vävnadsdiagnostik På senare tid har nya värdefulla cancerläkemedel introducerats. Gemensamt för dessa är att de är dyra och inte hjälper alla patienter. Att selektera vilka läkemedel som biter på den individuella tumören blir allt viktigare. Främst sker utvecklingen inom så kallad målriktad terapi (targeted therapy). Flera läkemedel som har EGF-recep-

INTEGRERAD DATORTOMOGRAFI – FDG-PET

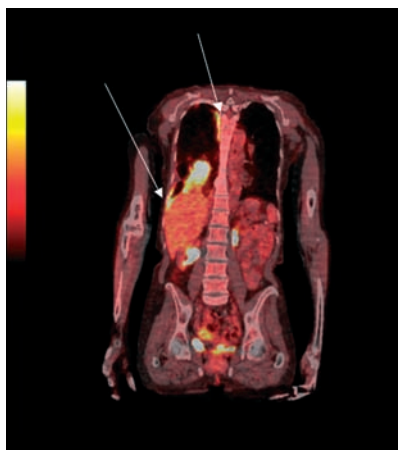


Bild 3. Stor högersidig tumör med högt FDG-upptag. Dessutom ses FDG-upptag pleuralt höger upptill samt basalt (pil) som uttryck för tumorspridning.

torn (epidermal growth receptor) som mål har introducerats. Erlotinib introducerades för snart fem år sedan, efter att effekt hade påvisats på tidigare platinumbehandlad lungcancer⁶.

Närmare analys av subgrupper i denna och så småningom även andra studier har visat att den grupp av patienter som aldrig rökt och trots det drabbats av lungcancer har haft betydligt bättre behandlingsresultat med erlotinib än rökare. I flera studier har man sett att de tumörer som haft mutationer i EGF-receptordomänen svarar för huvuddelen av dem som svarar på behandlingen.

Svarsfrekvensen i en nyligen publicerad studie i denna grupp patienter var över 70 procent för gefitinib, en annan EGFR-hämmare, som första linjens behandling. Det är betydligt bättre än i den cytostatikabehandlade kontrollgruppen⁷. Enligt en nyligen publicerad rapport är chansen att hitta mutationer 40 procent hos patienter som aldrig har rökt⁸.

Hos rökare är frekvensen mutationer betydligt lägre, men förekommer vid adenokarcinom, däremot inte vid skivepitelcancer. Det finns således redan nu all anledning att subtypa framför allt aldrig rökande patienter med lungcancer med avseende på EGFR-status. Vid den primära diagnostiken måste alltså det histologiska materialet för denna grupp vara tillräckligt för en mutationsanalys.

Skillnaden mellan olika subtyper av icke småcellig lungcancer har uppmärksamats även i andra sammanhang den senaste tiden. I en jämförelse mellan två olika behandlingsregimer visade det sig i en subgruppsanalys att pemetrexedbaserad terapi hade klart bättre effekt på adenokarcinom än kontrollgruppen, medan detta inte var märkbart för skivepitelcancer⁹.

Ett betydande tillskott inom cancerbehandling är angiogeneshämmande läkemedel. Här visade det sig att risken

för vissa biverkningar var ökade vid skivepitelcancer, varför man i praktiken har kommit att utesluta denna grupp patienter från antiangiogenesterapi. Även här är alltså subtypning av icke småcellig cancer av betydelse.

I två stora studier har sedermera tillägg av bevacizumab, en VEGF-hämmande antikropp, visats öka överlevnaden vid avancerad lungcancer av icke-skvamös typ^{10,11}. Man letar nu efter markörer för att ytterligare förfinas behandlingen, och flera stora studier där biomarkörer styr behandlingsvalet pågår.

SAMMANFATTNING

Genom att utnyttja moderna undersökningsmetoder som ultraljudsendoskopi och PET/CT kan sjukdomsutbredningen vid lungcancer bedömas med ökad precision. Därigenom ökar chansen till att bästa behandling ges.

Noggrann kartläggning av lymfkörtelstatus är viktigt för att identifiera de patienter som kan opereras med kurativ intention. Peroperativ kartläggning av lymfkörtelstatus bildar grund för bedömning av vilka patienter som har nytta av postoperativ cytostatikabehandling.

Morfologisk kartläggning av tumören spelar en ökande roll, där framför allt EGFR-status och subgruppering av icke småcellig lungcancer hittills visat sig vara mest betydelsefullt.

Referenser

1. Nationellt Kvalitetsregister för Lungcancer. 2006, Uppsala: ROC.
2. Aukema, T.S., et al., Evaluation of 18F-FDG PET-CT for Differentiation of Pulmonary Pathology in an Approach of Outpatient Fast Track Assessment. *J Thorac Oncol*, 2009.
3. Annema, J.T., et al., Mediastinal restaging: EUS-FNA offers a new perspective. *Lung Cancer*, 2003. 42(3): p. 311-8.

4. Doooms, C.A., et al., Endobronchial ultrasonography in bronchoscopic occult pulmonary lesions. *J Thorac Oncol*, 2007. 2(2): p. 121-4.

5. Fischer, B.M., J. Mortensen, and L. Hojgaard, Positron emission tomography in the diagnosis and staging of lung cancer: a systematic, quantitative review. *Lancet Oncol*, 2001. 2(11): p. 659-66.

6. Shepherd, F.A., et al., Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 2005. 353(2): p. 123-32.

7. Mok, T.S., et al., Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med*, 2009. 361(10): p. 947-57.

8. Rosell, R., et al., Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N Engl J Med*, 2009. 361(10): p. 958-67.

9. Scagliotti, G.V., et al., Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2008. 26(21): p. 3543-51.

10. Sandler, A., et al., Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 2006. 355(24): p. 2542-50.

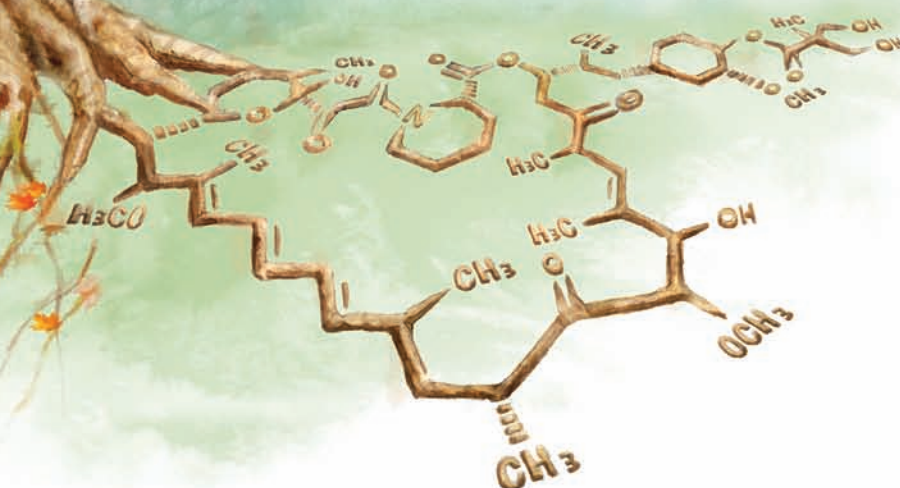
11. Reck, M., et al., Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAIL. *J Clin Oncol*, 2009. 27(8): p. 1227-34.

KARL-GUSTAF KÖLBECK, ÖVERLÄKARE, SEKTIONSCHEF, LUNG- OCH ALLERGIKLINIKEN, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, KARL.KOLBECK@KAROLINSKA.SE





TORISEL – Bevisad förlängd (temsirolimus) medianöverlevnad vid metastaserad njurcancer^{1,2}



Första linjens behandling av patienter med metastaserad njurcancer som har minst tre av sex prognostiska riskfaktorer.

Torisel (temsirolimus)

Avancerad njurcancer

TORISEL är indicerat som första linjens behandling av patienter med avancerad njurcancer (RCC) som har minst tre av sex prognostiska riskfaktorer.

Mantelcellslymfom

TORISEL är indicerat för behandling av vuxna patienter vid återfall och/eller refraktärt mantelcellslymfom [MCL].

ATC kod: L01X E09 EF, Rx

För ytterligare information beträffande pris, dosering, kontraindikationer, varningar, biverkningar, hantering och beredningsinstruktioner, se www.fass.se.

Senaste översyn av produktresumé: 2009-08-21

Wyeth AB, Box 1822, 171 24 Solna. Telefon 08-470 32 00.

 **TORISEL[®]**
(temsirolimus) injection

Scheelepriset till HER2-upptäckaren Dennis Slamon

Tack vare Dennis Slamons forskning och upptäckter kan en av de mest aggressiva formerna av bröstcancer behandlas effektivt. Den 11 november belönades Slamon med Scheelepriset för upptäckten av HER2-receptorn – som sedan ledde fram till läkemedlet Herceptin. En upptäckt som gett drabbade kvinnor hopp om både förlängd överlevnad och bot.

D

Dennis Slamon är professor i medicin och verksam vid UCLA-universitetet i Los Angeles, USA, bland annat som ansvarig för det kliniska/translationella forskningsprogrammet. Han belönades den 11 november 2009 med Scheelepriset, som delas ut vartannat år av Apotekarsocieteten.

Dennis Slamon fick priset för sitt arbete kring HER2-receptorn. I sin introduktion till prisutdelningen gav professor Jonas Bergh en bild över Dennis Slamons produktiva forskning. I den medicinska litteraturen har han citerats knappt 30 000 gånger. Han har också mottagit ett trettiotal priser för sin forskning.

– Han är en "megastar" inom vetenskapen, avslutade Jonas Bergh.

Priset delades ut vid Scheelesymposiet, där professor Slamon även föreläste under titeln "Molecular Diversity of Human Breast Cancers: Biologic and Therapeutic Implications". Nästan ett hundratal deltagare från både akademi, sjukvård och läkemedelsindustri var närvarande.

Dagen efter prisutdelningen fick Onkologi i Sverige en intervju med honom.

Dennis Slamon

Ålder: 61

Bor: Los Angeles, Kalifornien, USA

Familj: Fru och två barn, 27 och 22 år gamla, som inte håller på med medicin.

Hobbyer: Flugfiske och fotografering, hinner inte med så mycket som jag skulle vilja.

Arbetar med just nu: Ovarialcancer och prostatacancer, där vi försöker identifiera subgrupper för att optimera läkemedelsbehandling.

NORMALA GENER SOM SKADAS

Det var aldrig något tvivel om att Dennis Slamon som nybakad disputerad läkare i mitten på 1970-talet skulle satsa på cancerforskning. Han såg enorma möjligheter och ett spännande fält framför sig.

– Det var helt enkelt det mest spännande området inom medicinen. Vi visste egentligen väldigt lite om cancer, behandlingarna hjälpte inte patienterna

särskilt mycket. Samtidigt började vi förstå mer kring den molekylära genetiken som orsakade cancer. Allt sammantaget gjorde valet lätt för mig.

Han flyttade till Los Angeles, Kalifornien, och började arbeta på UCLA-universitetets medicinska centrum. Forskningen kring cancergener inleddes 1982.

– Vi undrade varför normala celler blev cancerceller och kom fram till att när cellernas gener förändras eller skadas, kan det orsaka cancer.

Redan 1986 upptäckte man att amplifiering av HER2-genen och konsekvensen i överuttryck av protein var förknippat med dålig prognos. Upptäckten, som rapporterades i Science 1987 och som har citerats nästan 5 000 gånger i den vetenskapliga litteraturen, visade att överlevnaden hos kvinnor med bröstcancer och överuttryck av HER2 var hälften (3 år) jämfört med kvinnor med bröstcancer och normaluttryck av HER2 (6,8 år).

Dennis Slamons och andras forskning har visat att överuttryck av HER2 bland annat leder till biologiska effekter som ökad DNA-syntes, ökad tillväxt och proliferation, bättre cellöverlevnad, ökad neoangiogenes, minskat beroende av öst-



Dennis Slamon under sin prisföreläsning vid Scheelesymposiet. Foto: Mia Ronell, Läkemedelsvärlden

rogen, minskad känslighet för hormonell blockad och kraftigt ökad förmåga hos de HER2-positiva tumörerna att metastasera.

Men, amplifiering av HER2 orsakar inte ensamt dess kliniska effekter. Det måste finnas andra gener eller signalvägar som måste aktiveras för att det ska kunna ske.

En bättre förståelse av dessa gener och/eller signalvägar direkt förknippade med HER2-förändring tror jag kommer att leda till effektivare behandlingsmetoder.

TESTADE PÅ KOLLEGOR

Naturligtvis hade Dennis Slamon vid det tillfället inte en aning om hur stor upptäckten var. Eller att det skulle dröja ytterligare tolv år innan det i USA 1998 godkändes ett läkemedel baserat på upptäckten – den monoklonala antikroppen trastuzumab, Herceptin.

– Så fort genen var klonad kunde vi se att det troligen var en receptor eftersom den hade vissa typiska särdrag. Då förstod vi att det var ett möjligt läkemedelsmål.

Men det var i teorin. Det skulle valideras i praktiken också. Slamon och

hans kollegor använde antikroppar speciellt framtagna för forskning. Vid de första testerna i laboratoriet 1986 stoppades tillväxtsignalerna fram till tumör-cellerna.

Det visade sig dock väldigt svårt att övertyga andra att detta var rätt väg eftersom man tidigare, i andra sammanhang, hade misslyckats med antikroppar.

– Under tre år försökte vi övertyga någon inom läkemedelsindustrin att här fanns ett möjligt läkemedel. Till slut var det en person på Genentech, vars mamma hade drabbats av bröstcancer, som sa OK till att testa på människor.

Första hindret var att humanisera antikroppen, som var baserad på material från möss, så att inte vårt immunförsvar genast börjar göra antikroppar mot musantikroppen.

– Genentech var duktiga på humanisering och lyckades. Vi fick de första doserna, gav det som tillägg till cytostatika till tjugo kvinnor där sjukdomen hade kommit tillbaka – och såg att det fungerade. Kurvorna delade sig redan efter tolv månader. Det var oerhört spännande, minns Dennis Slamon.

– De här kvinnorna är inga patienter

för mig, de är mina kollegor, ler han.

Att den här upptäckten är mycket viktig för bröstcancerkvinnor med den här förändringen i HER2-genen råder det inga tvivel om

– För forskning kring bröstcancer är det intressant eftersom det visar att behandlingsbegreppet "one size fits all" inte stämmer. Det är också viktigt eftersom det visar att bröstcancer till stor del är beroende av en underliggande genförändring.

Dennis Slamon menar att upptäckten av HER2-genen är applicerbar även på andra sjukdomar och att vi ska göra på samma sätt med cancersjukdomar som icke småcellig lungcancer, kolorektalcancer och prostatacancer.

– Då kommer vi även där att hitta subgrupper med gener och signalvägar som är skadade. Därmed blir det troligen också lättare att hitta effektiva behandlingar även för dessa sjukdomar.

FÖRFINA OCH INDIVIDUALISERA

Upptäckten av HER2-genen ses av många som ett första viktigt steg mot det som kallas individualiserad läkemedelsbehandling. Dennis Slamon menar att vi har kommit så pass långt på den

nya vägen att vi nu förstår att det är rätt väg att gå.

– Det var ganska länge som vi hade fastnat i tanken att vi skulle ta fram en behandling för bröstcancer, en för lungcancer, en för kolorektalcancer etcetera, i stället för behandlingar för de olika sjukdomarnas subgrupper.

– Nu när vi förstått det kan vi använda den tillgängliga tekniken för att identifiera subgrupperna i de olika cancersjukdomarna för att förfina behandlingarna och därmed också kunna individualisera dem. För bröstcancer finns det sex till åtta subgrupper som ska behandlas på olika sätt.

En sjukdom med ett annat bra exempel på individualiserad behandling är kronisk myeloid leukemi, där tyrosinkinashämmaren imatinib (Glivec) numera kan göra sjukdomen kronisk.

– Många fler är på gång allteftersom vi lär oss vad som är trasigt och hur vi kan påverka det.

Individualiserad behandling har kritiserats för att det tar lång tid att förverkliga. Enligt Dennis Slamon beror det på att vi ännu inte känner till alla subgrupper eller de olika signalvägarna som driver de här subgrupperna eller vilka läkemedel som hämmar signalvägarna.

– Discoveryfasen pågår just nu och den tar tid, trots att det i dag jämfört med för tio år sedan är många fler som arbetar med det. Jag tror att det snart kommer att gå ganska snabbt. Varje halvår rapporteras nya spännande resultat.

Ett exempel där nyheter är på gång är trippelnegativa bröstcancerpatienter, de som varken är hormonreceptorpositiva eller HER2-positiva.

– Under 2009 rapporterades mycket positiva preliminära resultat från studier på en ny typ av läkemedel som kallas PARP-hämmare på denna patientpopulation, som visar liknande resultat som trastuzumab gjorde i början på HER2-positiva patienter.

BEHANDLINGEN MÅSTE SKRÄDDARSYS
Du har tidigare sagt att läkare i dag måste tänka om när det gäller cancerbehandling. Vad menar du med det?

– Jag menar att vi måste lämna "one size fits all"-tänkandet. Tidigare har an-

tracyklin använts på alla patienter med bröstcancer och det visade sig att vi förbättrade prognosen med cirka 3,5–4 procent. Trots att det finns ganska allvarliga bestående biverkningar med antracyklin, till exempel risk för leukemi och hjärtsvikt. Men det är inte bättre än andra cytostatika.



Vi undrade varför normala celler blev cancer-celler och kom fram till att när cellernas gener förändras eller skadas, kan det orsaka cancer.”

Dennis Slamon

– När man tittade mer i detalj på resultaten, och på subgrupper, visade det sig att det bara var vissa patienter som hade nytta av behandlingen. Till exempel var det runt åtta procent av patienterna som hade en 30-procentig fördel med antracyklin, medan det var negativt för andra grupper.

Subgruppsanalyser visade att det var vissa HER2-positiva kvinnor där antracyklin hade bättre effekt jämfört med HER2-negativa. Upptäckten testades i totalt elva olika cellinjer och i in vivo-studier. Det visade att den ökade antracyclinkänsligheten inte berodde på överuttryck av HER2. I stället talar data för att det är topo IIa-genamplifiering som gör att dessa kvinnor svarar bättre på antracyklinbehandling. Topoisomeras IIa-genen kodar ett enzym som är avgörande för DNA-replikation och funktion inklusive RNA-transkription.

– I vår senaste analys av mer än 1 600 HER2-negativa patienter i BCIRG005-studien för topo IIa-amplifiering hittade vi inte ett enda fall med amplifiering.

Antracyklins bättre effekt härrör alltså från effekter på topo IIa-amplifiering och/eller överuttryck. Dessutom förekommer topo IIa-amplifiering endast hos 35 procent av de 25 procent av bröstcancerpatienterna med HER2-amplifiering. Vilket motsvarar cirka åtta procent av patienterna.

– Vid behandling av HER2-positiv bröstcancer verkar kombinationen trastuzumab och lapatinib kunna ersätta antracyklin hos den tredjedel av patienterna som har samtidig amplifiering av HER2 och topo IIa. Därmed kan vi undvika antracyklins toxicitet.

– Det här är ett bra exempel på varför vi hela tiden måste tänka på att skräddarsy behandling efter tumör och subgrupp.

Individualiserad behandling förutsätter att hitta patienter som svarar på behandling. En het diskussion rör hur man bäst identifierar rätt patient för Herceptinbehandling. Traditioner skiljer sig åt men enligt Dennis Slamon är FISH (fluorescence in situ hybridization) den bästa metoden.

ANTIKROPPAR MER POPULÄRA

Som en del i nytänkandet står de monoklonala antikropparna på rad och knackar på dörren för att få vara med. Det finns ett tiotal antikroppsbehandlingar godkända i USA inom onkologi. I Sverige finns det sju som är godkända för onkologisk behandling och som tillhandahålls. Samtidigt forskas det på runt 200 antikroppar, varav nästan 90 inom onkologins område. Enligt rapporten "Oncology Market Forecast to 2013" från Cutting Edge Information beräknas 16 nya antikroppar ha kommit ut i klinisk användning till år 2013.

En fördel med antikroppar är att de inte bara påverkar immunförsvaret, de kan själva fungera som läkemedel.

– Ett bra exempel är bevacizumab som binder upp tillväxtfaktorn VEGF så att den inte längre främjar blodkärlstillväxt och bildning av nya blodkärl.

Dagens antikroppar är helt enkelt mer användbara, trots att det inte såg så positivt ut i början. Under Scheelesymposiet berättade Anders Österborg, ad-



Dennis Slamon tar emot Scheelepriset av Apotekarsocietetens ordförande Eva Sjökvist Saers.
Foto: Mia Ronell, Läkemedelsvärlden

jungerad professor i onkologi vid Karolinska institutet och Karolinska universitetssjukhuset, att antikroppar som behandlingsmetod diskuterades redan i slutet av 1800-talet. Då kallades metoden seroterapi och antisera togs fram genom att immunisera hästar, hundar och åsnor med tumörpreparat.

1904 skrev den tyske läkaren Paul Ehrlich en klassisk artikel där han kallade antikroppar för "magic bullets". Men de första positiva resultaten följdes av en rad bakslag. De mörka åren med en mer pessimistisk syn följde innan César Milstein, Georges J F Köhler och Niels K Jerne 1984 delade på Nobelpriset i fysiologi eller medicin för upptäckten av hur antikroppar produceras i kroppen.

Pessimismen höll i sig, egentligen ända fram till 1994. Då publicerades en negativ ledare i Journal of Clinical Oncology om att antikroppar vid hematologiska maligniteter inte har visat någon effekt. Men tre år senare godkändes rituximab i USA för behandling av non-Hodgkins lymfom.

– Vi hittade markörer på cancerceller och trodde att om vi träffade de markörerna med antikroppar så skulle vi bota

Scheelepriset

Scheelepriset delas ut av Apotekarsocietetens sedan 1961, och ges till en framstående läkemedelsforskare för att hedra minnet av den världsberömda svenske kemisten och apotekaren Carl Wilhelm Scheele. Scheelepriset omfattar en medalj, ett diplom samt 200 000 kronor. Ett särskilt Scheelesymposium arrangeras inom det ämnesområde där aktuell pristagare är verksam. Sedan 2003 delas priset ut vartannat år. Tidigare pristagare är till exempel professor Mathias Uhlén, Kungliga tekniska högskolan i Stockholm år 2007 och Sir Greg Winter, Medical Research Council, University of Cambridge, Storbritannien år 1994. Tre Scheelepristagare har senare även fått Nobelpriset.

sjukdomen, men det fungerade inte.

– Anledningen till att det tagit så lång tid är att vi i början inte visste riktigt hur vi skulle använda antikropparna. Det var fel antikroppar och fel mål.

Det var också fel patienter som var väldigt sjuka. De hade stora tumörer och stora metastaser. Som tur var lyckades vi till slut, säger Dennis Slamon.

Anders Österborg menade vid symposiet att antikroppar är "magic bullets". Mef Nilbert, professor vid universiteten i Lund och Köpenhamn, höll inte riktigt med. Även om målriktad terapi i dag är vardagsmat på den vanliga kliniken.

– De är bra, men inte riktigt "magic" ännu.

STÖRRE ELLER MINDRE

Senare forskning har visat att HER2-receptorn sitter i cancercellernas membran, med en del på cellens utsida och en del på insidan. Därmed insåg Slamon att det fanns ett möjligt läkemedelsmål även på insidan. En forskning som ledde fram till den mindre molekylen lapatinib, som binder till och utövar sin effekt från insidan av cellen.

En het diskussion är om det finns någon fördel med större molekyler, som trastuzumab, eller om mindre molekyler är att föredra, som lapatinib, när det gäller behandling via HER2-receptorn.

– Våra labbdata tyder på att kombinationen är bättre än någon av dem ensam eller sekventiellt. Nyligen har en stor studie på 8 000 patienter avslutats som jämför dem direkt mot varandra, så runt 2010/2011 vet vi resultatet.

En annan effekt som Dennis Slamon sett i sina studier är att trastuzumab hämmar VEGF-produktionen i tumör-celler. Hypotesen är att uppreglering av VEGF i HER2-positiv metastaserad bröstcancer (MBC) bidrar till den aggressiva fenotypen HER2-positiv MBC. Den "angiogena switch" som moduleras av trastuzumab kan utnyttjas i kliniken genom kombinerad blockad av dessa två "kopplade" signalvägar.

Vilket skulle kunna vara en öppning för en kombinationsbehandling med trastuzumab och bevacizumab vid metastaserad HER2-positiv bröstcancer. Teorin har testats i en fas I/II-studie på nio patienter. Två patienter svarade helt på behandlingen, tre svarade partiellt, hos två stabiliserades sjukdomen och hos två progredierade sjukdomen. Slutliga data presenterades på bröstcancersymposiet i San Antonio (SABCS) i december.

Nu finns också interimdata från en efterföljande fas II-studie på 39 patienter

med 53 procents svarsfrekvens (objektiv tumörrespons/overall response rate) och där man såg en klinisk nytta med behandlingen på 86 procent. Tre patienter svarade helt på behandlingen, 16 svarade partiellt och fortsätter att svara, tolv var stabila och fem progredierade.

Utifrån dessa resultat startas nu den efterföljande fas III-studien BETH. Den inkluderar runt 3 500 patienter för att utreda frågan vilken plats i terapin som kombinationsbehandling adjuvant med två monoklonala antikroppar har. Runt 2012 beräknas studien avslutas. Patienterna kommer sedan att följas till 2021.

SOM BÄRARE AV CELLGIFT

Dennis Slamon får ofta frågan hur han ser på framtiden – Vad är det som kommer? HER2 finns på andra ställen i kroppen och skulle tänkbart vara en behandlingsmöjlighet vid andra cancerformer.

Redan i början av 2000-talet kom de första rapporterna att trastuzumab var verksamt även vid magsäckscancer och en neoadjuvant klinisk studie med lovande resultat presenterades vid ASCO-mötet 2002. Behandlingsmöjligheten har dock inte riktigt slagit igenom även om det kommit flera positiva rapporter efter detta.

– Vid ASCO 2009 presenterades den första stora studien på magsäckscancer. Nästan 600 patienter deltog och studien visade positiv effekt för dem som fick trastuzumab.

Det kommer också att presenteras liknande resultat för esofaguscancer, ovarialcancer och vissa ovanliga former av adenocarcinom och huvud-halscancer.

En annan ny behandlingsmöjlighet är att använda trastuzumab som bärare av toxiner, enzymer eller cellgifter. Kom-



Dennis Slamon tror inte att vi behöver titta speciellt långt fram för att det ska hända stora saker inom cancerbehandling. Fem till tio år är fullt tillräckligt.”

plexet binder till cancerceller och utövar sin effekt, som till exempel att störa proteinsyntesen och aktivera ett starkare immunsvär.

Fördelen med denna kombination är att det går att använda cellgifter som vanligtvis är för toxiska att ges ensamt. Den första molekylen som studeras i denna nya klass läkemedel (antikropps-läkemedelskonjugat, ADC) kallas T-DM1 och består av trastuzumab och DM1, ett antimikrotubuliderivat.

Dennis Slamon tycker att resultaten från de tidiga kliniska studierna verkar lovande.

– Prekliniska data visade helt andra toxiska resultat, men det var för att cellgiftet släppte från antikroppen alldeles

för tidigt. Nu har Roche och Genentech arbetat bort problemet och molekylerna sitter ihop tills komplexet kommer fram till cellen. Där tas det in i cellen och cellgiftet frisläpps.

Dessa resultat presenterades också på ASCO 2009 och större studier är på gång.

– Resultaten ser positiva ut, även för kvinnor som inte längre svarar på behandling med Herceptin, eller där sjukdomen har metastaserat. Det kommer att bli ett nytt ”Herceptin”, tror jag.

Dennis Slamon tror inte att vi behöver titta speciellt långt fram för att det ska hända stora saker inom cancerbehandling. Fem till tio år är fullt tillräckligt.

– Då behandlar vi många cancerformer annorlunda jämfört med i dag. Mycket tack vare de nya kraftfulla teknikerna som inte fanns när jag började runt 1980. Vi studerade en gen i taget med ganska primitiva metoder. Teknologin exploderar och i dag kan vi analysera 28 000 gener i en tumörcell över en natt. Jag är övertygad om att vi kommer att se nya cancerbehandlingar inom snarare fem än tio år.

– Och jag tror inte att HER2 och Herceptin vid bröstcancer kommer att vara den enda historien, eller Glivec vid KML. Vi kommer att få se många liknande sådana.

Du har fått många priser för din forskning. Hur känns det att belönas?

– Det är väldigt tillfredsställande att få göra en så viktig upptäckt. Det är inte så många forskare som i sin livstid är med om att dels hitta en viktig receptor för en allvarlig sjukdom, dels är med och tar fram ett effektivt läkemedel mot sjukdomen. Jag är väldigt glad.

FREDRIK HED, MEDICINJOURNALIST



VARFÖR SKALL JAG VÄLJA FRAGMIN FÖR ATT BEHANDLA OCH FÖREBYGGA VENÖS TROMBOEMBOLISM, VTE?

Indikationsområden*



-  1. BEHANDLING AV DVT OCH LE
-  2. CANCER
-  3. KIRURGI OCH ORTOPEDI
-  4. IMMOBILISERADE PATIENTER
-  5. INSTABIL KRANSKÄRLSSJUKDOM
-  6. HEMODIALYS OCH HEMOFILTRATION

 **Fragmin – drygt 20 år av erfarenhet, säkerhet och effekt**

 **Fragmin – en välbeprövad trygghet**

Nya metoder som kan förbättra resultaten och minska komplikationerna vid stamcellstransplantationer och ytterligare framsteg i behandlingen av kronisk myeloisk leukemi. Det är några axplock från de tusentals forskningsrön som presenterades när American Society of Hematology (ASH) höll sitt 51:a årliga möte i New Orleans den 5–8 december 2009. Denna världens största hematologikonferens samlade i år cirka 22 000 deltagare och drygt 200 journalister.

NILOTINIB EFFEKTIVARE ÄN IMATINIB MOT KML

Nilotinib (Tasigna) är effektivare än imatinib (Glivec) mot kronisk myeloisk leukemi, KML. Det visar ettårsdata från ENEST-studien med 846 nydiagnostiserade KML-patienter som presenterades på ASH-konferensen i New Orleans i december 2009. Nu pågår en kapplöpning mellan olika läkemedelsbolag om vilken av den andra generationens tyrosinkinashämmare som ska bli imatinibs främsta ersättare som förstahandsmedel mot KML.

I snart tio år har tyrosinkinashämmaren imatinib (Glivec) varit standardbehandling mot kronisk myeloisk leukemi (KML). Läkemedlet har dramatiskt förbättrat prognosen vid denna sjukdom. De senaste resultaten från den så kallade IRIS-studien visar att cirka 90 procent av de patienter som initialt behandlades med Glivec lever åtta år efter diagnos-tillfället.

Imatinib har alltså länge varit det självklara förstahandsmedlet mot KML. Men på senare år har det utvecklats nya läkemedel som kallas andra generationens tyrosinkinashämmare. De är nilotinib (Tasigna, som liksom Glivec tillverkas av läkemedelsbolaget Novartis), dasatinib (Sprycel, från Bristol-Myers Squibb) och Wyeths läkemedel bosutinib, som ännu inte är registrerat i USA eller Europa.

Nilotinib och dasatinib har hittills använts som andrahandsmedel för patienter som inte har tålt imatinib eller fått återfall trots behandlingen. Men i den jämförande studien mellan Novartis imatinib och nilotinib har man nu för

första gången provat vilket av de båda läkemedlen som är bäst som förstahandsbehandling.

NILOTINIB EFFEKTIVARE ÄN IMATINIB

Studien, som förkortas ENESTnd, är en öppen randomiserad fas III-studie. Den omfattar 846 patienter från 217 olika center i 35 länder, däribland några tiotal patienter från Sverige. Ettårsdata från ENESTnd presenterades i form av ett "Late breaking abstract" när ASH höll sin 51:a årliga konferens i New Orleans den 5–8 december 2009.

En tredjedel av patienterna i studien fick standardbehandlingen med imatinib, 400 mg en gång dagligen. Den andra tredjedelen behandlades med nilotinib 300 mg två gånger dagligen, och resterande tredjedel med nilotinib 400 mg två gånger dagligen.

Vid ettårsuppföljningen hade elva patienter, motsvarande 3,9 procent, i imatinibgruppen (400 mg x 1) fått återfall i sjukdomen, det vill säga hamnat i accelererad fas/blastkris. Motsvarande siffror var för den ena nilotinibgruppen (300

mg x 2) två patienter, 0,7 procent, och för den andra nilotinibgruppen (400 mg x 2) en patient, 0,4 procent.

Behandlingsresultatet var alltså signifikant bättre i de båda nilotinibgrupperna. Det känsligaste effektmåttet på eventuellt kvarvarande sjukdom, MMR (major molecular response), visade att dubbelt så många i nilotinibgrupperna (43 respektive 44 procent) som i imatinibgruppen (22 procent) hade uppnått MMR efter ett års behandling. Dessutom uppnådde patienterna i nilotinibgrupperna MMR snabbare än patienterna i imatinibgruppen.

Det cytogenetiska svaret (CCyR, complete cytogenetic response) efter ett år var cirka 80 procent i nilotinibgrupperna och 65 procent i imatinibgruppen. Biverkningarna skilde sig inte nämnvärt åt mellan de tre olika behandlingsgrupperna; båda läkemedlen tolererades relativt väl.

– Resultaten visar att nilotinib kan bli den nya standardbehandlingen vid nydiagnostiserad kronisk myeloisk leukemi, säger professor Giuseppe Saglio,





Giuseppe Saglio Foto: Finn Stahlschmidt



Laurie Letvak Foto: Anders Nystrand

San Luigi Hospital och Turins universitet, Italien, en av de ledande bakom studien. Det snabba svar som åstadkoms med nilotinib och den låga återfallsfrekvensen under det första året talar för att läkemedlet även på lång sikt kommer att visa sig bättre än imatinib.

GLIVECPATENT GÅR UT ÅR 2016

Novartis kommer nu att – med ENESTnd-studien som grund – ansöka om att få nilotinib (Tasigna) registrerat även som förstahandsmedel mot KML, och experters bedömning är att ett sådant godkännande troligen kommer någon gång under år 2011. Man kan undra varför läkemedelsbolaget gör så stora ansträngningar för att överträffa sitt eget succéläkemedel imatinib (Glivec), som med stor framgång har använts i cirka tio år. I jämförelse med Glivec är erfarenheterna av Tasignas långsiktiga effekter och biverkningar än så länge begränsade.

En förklaring är att Novartis patent på Glivec går ut år 2016 och att det pågår en kapplöpning om vilken av den andra generationens tyrosinkinashämmare som ska kunna ersätta Glivec som det främsta förstahandsläkemedlet mot KML. Tasignas främsta konkurrent är Bristol-Myers Squibbs läkemedel Sprycel

(dasatinib), som liksom Tasigna är godkänt som andra linjens behandling mot KML.

För närvarande pågår en studie där Glivec och Sprycel jämförs som förstahandsmedel mot KML. Ettårsdata från den studien kommer sannolikt att presenteras inom ett halvår. I och med ENESTnd-studiens positiva ettårsdata för Tasigna har nu alltså Novartis ett visst försprång.

Finns det inte en risk att ni alltför snabbt försöker ersätta en väl fungerande förstahandsbehandling? Vad händer om det exempelvis visar sig att utveckling av resistens eller långsiktiga biverkningar är vanligare med Tasigna än med Glivec?

– Vi kan förstås inte vara alldeles säkra på att de positiva resultaten för Tasigna står sig på lång sikt, svarar Laurie Letvak, vice president vid Novartis Oncology Global Development och chef för det globala programmet för Glivec och Tasigna. Men de flesta återfall vid KML brukar ske inom de första åren, och mycket talar för att den snabba respons och sjukdomskontroll som uppnås med Tasigna minskar risken för att det utvecklas resistens mot läkemedlet. Och även om Glivec har fungerat mycket bra

som förstahandsbehandling vill vi erbjuda patienterna ett ännu effektivare läkemedel.

BRISTANDE FÖLJSAMHET

Enligt bland andra den amerikanske professorn Francis Giles, en av världens ledande KML-expert, är bristande följsamhet (compliance) ett underskattat problem vid behandling med Glivec. Det kan tyckas förvånande när det gäller en så allvarlig sjukdom, men när patienterna har kommit in i kronisk fas och måste ta läkemedlet trots att de känner sig bra är det relativt vanligt att de glömmer bort eller av andra skäl låter bli att ta tabletterna.

Glivec doseras en gång per dag och måste tas tillsammans med mat. Tasigna däremot doseras två gånger per dag och får inte tas tillsammans med mat. Sprycel doseras en gång per dag och kan tas antingen i samband med eller mellan måltiderna.

Kommer inte problemen med bristande följsamhet att förvärras om Tasigna blir förstahandsmedel mot KML, eftersom läkemedlet måste tas två gånger per dag och dessutom mellan måltiderna?



Johan Richter Foto: Finn Stahlschmidt



Hagop Kantarjian Foto: Anders Nystrand

– Jag tror inte det, svarar Giuseppe Saglio. Min uppfattning är att den brisande följsamheten vid långtidsbehandling med Glivec delvis beror på de magtarm-besvär som läkemedlet kan orsaka, och sådana biverkningar är betydligt ovanligare med Tasigna.

– Följsamhet vid oral läkemedelsbehandling mot cancersjukdomar i kronisk fas är alltid ett stort problem, och det gäller också för KML, säger professor Hagop Kantarjian, chef för leukemiavdelningen, MD Anderson Cancer Center, Houston, USA. Men det är egentligen inte patientens utan doktors fel, det är vår uppgift som läkare att motivera patienten och få honom eller henne att inse nödvändigheten av att läkemedlen tas kontinuerligt.

ÄNNU FÖR KORT OBSERVATIONSTID

Hur bedömer svenska hematologer ett-årsdata från ENESTnd-studien? En av många svenska experter som deltog i ASH-konferensen i New Orleans är Johan Richter, överläkare vid verksamhetsområde hematologi, Skånes universitetssjukhus och ordförande i den svenska KML-gruppen.



Mississippifloden

– Resultaten är lovande. De tyder på att Tasigna slår till snabbare och effektivare än Glivec och att färre patienter därmed går in i blastkris. Men observationstiden är ännu kort, bara ett år, och det behövs betydligt längre uppföljning för att man ska kunna se om de goda resultaten består, säger Johan Richter.

– Jag vill också betona att vi redan har en mycket bra förstahandsbehandling mot KML i form av Glivec och dessutom två mycket bra andrahandslä-

kemedel i form av Tasigna och Sprycel, fortsätter han. I det avseendet är patienter med KML förhållandevis gynnade i jämförelse med många andra cancerpatienter. Trots att KML är en relativt ovanlig sjukdom har läkemedelsindustrins fokus på KML och tyrosinkinas-hämmare varit mycket starkt. Man skulle önska att motsvarande satsningar och genombrott även kunde ske när det gäller mer eftersatta cancersjukdomar.

ANDERS NYSTRAND, LEG LÄKARE OCH FRILANSSKRIBENT



MÅNGA INTRESSANTA KML-NYHETER

Förutom nyheten att Tasigna efter ett års uppföljning har en snabbare och kraftfullare effekt än Glivec (se sid 26) kan många andra intressanta nyheter vid KML nämnas, som att interferon är tillbaka som förstahandsmedel och att Glivec tycks kunna sättas ut hos en stor andel patienter som haft ett mycket bra behandlingssvar. Här ger oss **Berit Markevärn**, överläkare i hematologi vid Norrlands universitetssjukhus i Umeå, några axplock bland de tusentals presentationerna.

För en kliniker med stort intresse för kronisk myeloisk leukemi (KML) hade ASH även i år många intressanta nyheter att erbjuda. Utvecklingen av kunskaperna kring KML sker mycket snabbt och alla värdefulla nyheter från mötet går naturligtvis inte redovisa. Med det axplock jag presenterar nedan tycker jag dock att våra KML-patienter har all anledning att se allt ljusare på framtiden.

IMATINIB HÅLLER STÄLLNINGARNA

Imatinib (Glivec) håller fortfarande ställningarna som förstahandsmedel vid KML. Nu presenterades en åttaårsuppföljning av IRIS-studien där Glivec jämfördes med kombinationen interferon och lågdos ara-C (cytarabin). 45 procent av de 553 patienterna som påbörjade studien lämnade Glivecbehandlingen på grund av biverkningar, dåligt behandlingssvar, benmärgstransplantation, död eller av andra skäl. Beräknat på de patienter som var kvar i studien var händelsefri överlevnad (EFS) 81 procent och progressionsfri överlevnad (PFS) 92 procent.

Beräknad överlevnad för alla 553 inkluderade patienter var 85 procent, 93 procent om enbart KML-relaterad död inräknades. Risken för progress till accelererad fas/blastkris var störst under det första behandlingsåret (0,9 procent).

En snabb reduktion av tumörmassan – med minst 35 procent (MCgR) efter 3 månaders behandling, minst 65 procent (PCgR) efter 6 och 12 månaders behandling och minst 99 procent (CCgR) efter 18 månaders behandling – korrelerade till att terapivaret förblev mycket bra (CCgR) under hela observationstiden.

I TOPS-studien jämfördes Glivec 400 mg/dag med 800 mg/dag på patienter med nydiagnosticerad KML. Vid 12-månadersuppföljningen på ASH 2008, var det inte någon skillnad i andelen stort molekylärt svar (MMR, major molecular response; <0,1 procent kvarvarande sjukdom) mellan de två behandlingsarmarna. På ASH 2009 presenterades en 24-månadersuppföljning. Andelen MMR i behandlingsarmarna var, liksom andelen CCgR, inte heller vid denna uppfölj-

ning signifikant åtskilda. Resultaten liknar mycket de som erhöles i IRIS-studiens Glivec-arm.

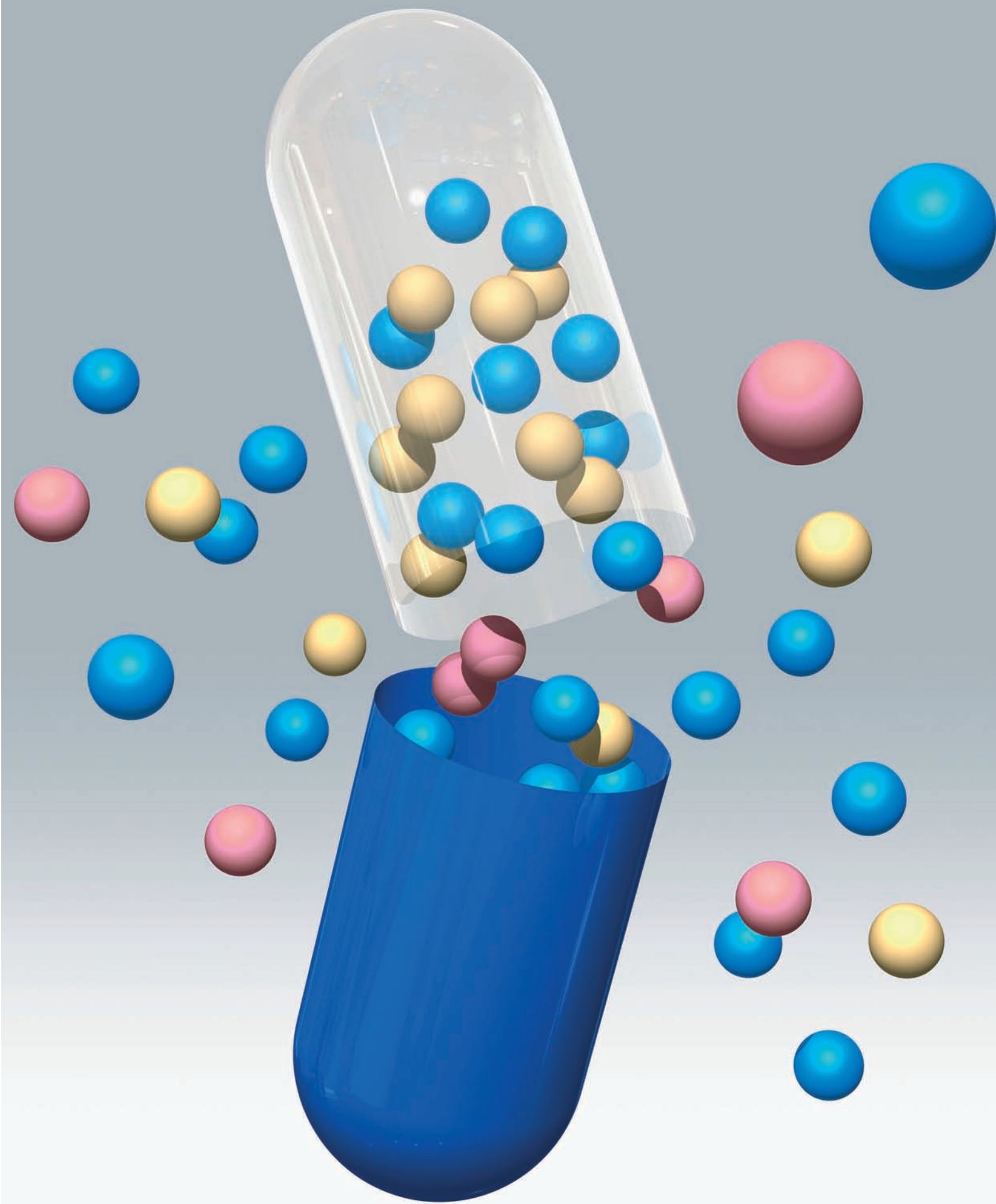
Standardbehandlingen vid KML kronisk fas är således fortfarande Glivec 400 mg/dag.

INTERFERON FÖRSTÄRKER GLIVEC

Två studier visade att pegylerat interferon förstärker effekten av Glivec givet som förstahandsbehandling av KML.

Den franska KML-gruppen (SPIRIT-studien) jämförde Glivec 400 mg/dag med Glivec 400 mg/dag plus pegylerat interferon (Pegasus, Roche) 90 µg/vecka. Totalt ingick 318 patienter. Vid 24 månaders uppföljning fann man att Glivec plus Pegasus var signifikant bättre än enbart Glivec, både med avseende på komplett molekylärt svar (CMR, motsvarande cirka <0,01 procent kvarvarande sjukdom) och MMR (46 jämfört med 26 procent respektive 71 jämfört med 48 procent; $p=0,0006$ respektive $p=0,0001$).

De båda måtten CMR och MMR innebär att risken för sjukdomsprogress





är praktiskt taget obefintlig. 45 procent av patienterna avbröt interferonbehandlingen under studiens första tolv månader. Det visade sig att ju längre patienten klarade att stå kvar på denna behandling desto bättre blev behandlingssvaret. Andelen MMR steg från 48 till 82 procent om behandlingstiden med interferon ökade från mindre än fyra till mer än tolv månader.

I Nordiska KML-gruppens NordC-ML002-studie inkluderades 112 patienter. Den ena hälften fick Glivec 400 mg/dag och den andra fick Glivec 400 mg/dag plus pegylerat interferon (PegIntron, Schering-Plough) 30 µg/vecka (en del patienter i den här gruppen fick 50 µg/vecka i början av studien). Vid 12 månaders uppföljning var andelen MMR 82 procent i kombinationsarmen jämfört med 53 procent hos dem som fick enbart Glivec ($p=0,002$).

Den tyska KML-gruppen kunde på 562 patienter och efter 24 månaders uppföljning däremot inte påvisa någon effekt på molekylärt eller cytogenetiskt svar av att till Glivec 400 mg addera interferon (Roferon 1,8 miljoner IE per dag).

Således har två studier visat att tilllägg av interferon till Glivec ger ett snabbare molekylärt svar, medan så inte var fallet i den tyska studien. Man kan spekulera i om detta möjligen beror på att de nordiska och franska studierna i motsats till den tyska använde pegylerat, det vill säga långtidsverkande, interferon? Tänkbara orsaker till interferoneffekten är att interferonet mobiliserar KML-stamceller (vilket gör cellen känslig för Glivec) och initierar ett immunologiskt svar mot KML.

STOPPA IMATINIB (STIM)

Francois X Mahon från Bordeaux rapporterade data från 69 patienter (34 hade

förutom Glivec i något skede också erhållit interferon). Glivecbehandling kan enligt Mahon utan risk avbrytas hos patienter som varit i CMR i mer än två år. Långtids molekylär recidivfri överlevnad var 46 procent. Alla recidiv inträffade inom sex månader efter behandlingens utsättande och dessa gick snabbt tillbaka till CMR efter återinsättande av Glivec. Totala antalet Glivec-fria patientmånader i studien var för tillfället 658.

Mahon planerar att i början av 2010 starta en stor gemensam europeisk studie (European LeukemiaNet STIM study) för att stoppa behandling på patienter som varit i CMR under minst två år på Glivec eller någon annan tyrosinkinashämmare. Skälen för att man vill göra en gemensam studie är bland annat att finna faktorer som predikterar recidivfrihet och förhindra att patienter som slutar med behandlingen inte följs upp på ett kontrollerat vis.

Nordiska KML-gruppen avser att vara med i denna studie, möjligen med ett kortvarigt tillägg av någon form av immunstimulerande terapi som pilotstudie hos ett litet antal patienter.

NILOTINIB OCH DASATINIB

Nilotinib (Tasigna, Novartis) är in vitro jämfört med Glivec en mer potent och selektiv hämmare av det tyrosinkinas som anses orsaka KML. Tasigna är i Sverige registrerat på indikationen KML i kronisk/accelererad fas där det föreligger svikt/intolerans på Glivec-behandling. Det var därför stora förväntningar på presentationen av ENESTnd-studien där Tasigna jämförs med Glivec vid nydiagnostiserad KML (redovisning av resultatet i annan artikel (sid 26).

Dasatinib (Sprycel, Bristol-Meyers Squibb) är in vitro också mer potent än Glivec. Sprycel är i Sverige registrerat på samma indikation som Tasigna, samt

vid Glivecsvikt/intolerans vid blastkris och Ph-positiv ALL. I fas II-studier vid nydiagnostiserad KML tycks Sprycel ha samma effekt som Tasigna. Andelen patienter i CCgR efter ett år är för båda preparaten i dessa studier nära 100 procent. Detta resultat skiljer sig från det för Tasigna i den ovan presenterade "up-front"-studien, där andelen CCgR efter tolv månader för Tasigna var 80 procent. Delvis kan detta förklaras av att det var färre högriskpatienter fas II-studierna.

Det antydde att resultaten av den fas III-studie där Sprycel jämförs med Glivec vid nydiagnostiserad KML kommer att presenteras någon gång under första halvåret 2010.

MUTATIONER

Ett stort antal mutationer kan uppkomma under behandling av KML med Glivec. De flesta går att behandla med andra generationens tyrosinkinashämmare, till exempel Tasigna eller Sprycel. Bcr-Abl-mutationen T315I är dock resistent mot sådan behandling. Flera studier visar att homoharringtonin (Omacetaxine) har effekt vid förekomst av denna mutation. Cortes et al visade att så är fallet i alla faser av KML. Hans slutsats var att subkutant omacetaxine i den här patientgruppen ger långvariga hematologiska och cytogenetiska svar med acceptabel biverkningsprofil.

En hel rad andra substanser testas också på T315I-mutationen. Intressant var bland annat en rapport från en fas I-studie av en ny tyrosinkinashämmare (AP24534), som tycks ha antileukemisk effekt hos patienter där T315I-mutation dominerar. Men inget för kliniskt bruk finns ännu.



BERIT MARKEVÄRN, ÖVERLÄKARE I HEMATOLOGI, NORRLANDS UNIVERSITETSSJUKHUS, UMEÅ
BERIT.MARKEVARN@VLL.SE



multiferon[®]

multi subtyp leukocyt interferon-alfa

Multiferon spelar på flera strängar



MULTIFERON[®] innehåller 6 subtyper¹

Interferon-alfa som produceras naturligt av den mänskliga organismen innehåller många olika subtyper. Kunskaperna om de olika subtypernas effekter och roll i immunförsvaret har ökat väsentligt de senaste åren².

MULTIFERON[®] är framställt av humana leukocyter och innehåller 6 subtyper av interferon-alfa, som var och en har visats ha olika egenskaper och biologiska effekter^{1,2}.

När antikroppar bildas av kroppens immunförvar mot ett icke-humant interferon så kan den kliniska

effekten av interferonbehandlingen förloras. Utveckling av neutraliserande antikroppar har inte påvisats i samband med Multiferonbehandling³.

Godkända indikationer¹:

Behandling av patienter, som initialt svarat på behandling med rekombinant interferon-alfa men uppvisar terapivikt, sannolikt orsakad av neutraliserande antikroppar.

Adjuvant behandling av högriskpatienter med kutant melanom, stadium IIb-III, efter initialt 2 cykler av dacarbazin (DTIC).



SWEDISH ORPHAN INTERNATIONAL
Drottninggatan 98, 111 60 Stockholm
Tel: 08-412 98 00, www.swedishorphan.com

Multiferon[®] (L03A B01), Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 3 milj. IE. RX, F; Multiferon[®], Injektionsvätska, lösning 6 mil IE/ml, RX, EF. Senaste översynen av SPC 2009-04-07. För mer fullständig information om priser och förpackningsstorlekar se www.FASS.se.

Referenser: 1. SPC för Multiferon. 2. Yamamoto S et al. Hepatology Research 24 (2002) p. 99-106. 3. Ruuth et al. AntiCancer Research 27:2109-2114 (2007).

March						
Sun	Mon	Tue	Wed	Thu	Fri	Sat
			1	2	3	

April						
Sun	Mon	Tue	Wed	Thu	Fri	Sat
	1	2	3	4	5	6
7	8	9	10	11	12	13
14	15	16	17	18	19	20
21	22	23	24	25	26	27
28	29	30				



Sun	Mon	Tue	Wed	Thu	Fri	Sat
6	7	8	9	10	11	12
13	14	15	16	17	18	19
20	21	22	23	24	25	26
27	28	29	30			



RIBOMUSTIN GÅR FRÅN KLARHET TILL KLARHET

På lymfom-området var det många intressanta tidiga studier på läkemedel som ännu inte används rutinmässigt, som m-TOR hämmare, talidomidliknande preparat och bortezomib. De mest kliniskt intressanta studierna var emellertid stora fas III-studier som rörde etablerade behandlingar. Undantaget är ribomustin (Bendamustin), som trots att den inte ännu är registrerad i Sverige, går från klarhet till klarhet. Överläkare **Hans Hagberg**, Akademiska sjukhuset, Uppsala, rapporterar.

- RR (ribomustin = Bendamustin, rituximab) för lågmaligna-/mantelcellslymfom är minst lika bra som R-CHOP (rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin och prednison) och troligen lika bra som FCR (fludarabin, cyklofosfamid och rituximab) och har mindre biverkningar.

Den tyska randomiserade studien mellan sex kurer R-CHOP och sex kurer RR uppdaterades (abstrakt 405, Rummel et al). I denna studie deltog 513 patienter som var bedömbara vad gäller behandlingseffekt. Histologierna var follikulärt lymfom (55 procent), indolent lymfom (18 procent) och mantelcellslymfom (26 procent). Ribomustin-dosen var 90 mg/kvm dag 1 och 2 och upprepades var fjärde vecka. Den primära va-

riabeln (progressionsfri överlevnad, PFS) var högre för RR (median 55 månader) jämfört med R-CHOP (median 35 månader) men det inte var någon skillnad i överlevnad.

Toxiciteten var betydligt lägre för RR, där håravfall var mycket ovanligt (9 procent), och RR hade också lägre frekvens neutropenier och infektioner jämfört med R-CHOP.

Bara hudbiverkningar var vanligare i RR-gruppen. Eftersom ribomustin är ett purinanalog-liknande cytostatika har man befarat att det skulle vara svårt att skörda stamceller efter RR.

Glädjande visar Rummels studie att det går bra. Av 23 patienter som skördades i RR-armen (efter cyklofosfamid i kombination med G-CSF alternativ G-

CSF ensamt) uppnådde 22 tillfredsställande skörd (96 procent).

- En annan intressant studie rörande RR redovisades. Det var en tysk stor fas II-studie som inkluderade 117 patienter med obehandlad behandlingskrävande kronisk lymfatisk leukemi, KLL. Studien visade att RR hade samma remissionsfrekvens och duration som historiska resultat av FCR (abstrakt 205, Fischer et al). En fas III-studie som jämför RR med FCR hos denna patientgrupp har påbörjats i Tyskland.

Vad innebär detta för kliniken? Skall vi helt ersätta R-CHOP/FCR med RR för dessa histologier? Även vid Hodgkins lymfom förefaller ribomustin vara ett tillskott i behandlingsarsenalen. Patienter med multipla recidiv av Hodgkins lymfom fick ribomustin 120 mg/kvm dag 1 och 2 i en fas II-studie (abstrakt 720, Moskowitz et al.). Av 16 patienter fick 12 en remission vilket var imponerande.

R-CHOP-14 VERSUS R-CHOP-21

- Den efterlängtrade randomiserade GELA-studien som jämför R-CHOP-14 med R-CHOP-21 för patienter i åldern 60–80 år med DLBCL presenterades preliminärt efter en interimanalys på 202 patienter (abstrakt 406, Delarue et

al). Ingen skillnad kunde observeras mellan armarna, i så fall något bättre för R-CHOP-21. Den hematologiska toxiciteten är mer uttalad för R-CHOP-14.

Det framkom dock i presentationen att man i början inte använt G-CSF konsekvent. Dosintensiteten blev därför bara 125 procent för R-CHOP-14 jämfört med R-CHOP-21, vilket är betydligt lägre än den ursprungliga tyska studie där dosintensitetshöjning var 145 procent. Även om studien kan kritiseras vad gäller avsaknad av obligatorisk G-CSF och den därpå följande lägre dosintensiteten, talar studien för att R-CHOP-14 är likvärt med R-CHOP-21, och att detta är ett nytt exempel på hur rituximab neutraliserar tidigare påvisade behandlingsoverlevnad.

- I England har man genomfört en större studie med samma frågeställning (1 080 patienter) och remissionsiffrorna i denna studie visade ingen skillnad mellan grupperna (abstrakt 8506, ASCO 2009) vilket stödjer GELA-gruppens fynd. I Uppsala-Örebroregionen har vi rekommenderat R-CHOP-14 till majoriteten av patienterna med DLBCL, även högt upp i åldrarna. Ovanstående fynd gör att vi nog skall vara lite försiktigare med R-CHOP-14 till sköra patienter. Slutgiltigt ställningstagande om vilken modell som skall rekommenderas får beslutas då GELA-gruppens och engelsmännens studie är slutrapporterade.

- En stor besvikelse var att rituximab-refraktära patienter inte svarar bra på andra CD20-antikroppar som blockerar en annan del av CD20 än rituximab. Resultat från två av de nya CD20 antikropparna (GA101 från Roche och ofatumumab från GKS) som visat sig vara bättre in vitro, visade likartat resultat med remissioner endast hos 10 procent av patienterna. Ribomustin tycks ha betydligt bättre effekt på rituximab-refraktära patienter med 76 procent respons (abstrakt 2681).

ETOPOSID ERSÄTTER DOXORUBICIN

- Hjärtsjuka patienter har bra överlevnad med R-CEOP, en kur där doxorubi-

cin har ersatts med etoposid. R-CHOP kan vara svårt att ge till patienter med hjärtsjukdom på grund av doxorubicinets hjärttoxiska effekt alternativt att patienten tidigare fått antracykliner till exempel på grund av bröstcancer. I British Columbia har man bytt ut doxorubicin mot etoposid. Dosen etoposid var 50 mg/kvm intravenöst dag 1 och 100 mg/kvm peroralt dag 2 och 3 hos 81 patienter under åren 2000–2009 (abstrakt 408, Moccia et al).

En mindre del av patienterna, 31 procent, började med R-CHOP och skiftade under behandlingen till R-CEOP. Kohorten som behandlades med R-CEOP jämfördes med matchade kontroller som behandlats med R-CHOP under samma tid. Ingen signifikant skillnad i "time to treatment progress" efter fem år kunde påvisas (57 procent R-CEOP och 62 procent R-CHOP).

Gruppen som hade skiftat behandling skiljde sig inte från de patienter som startat med R-CEOP. Slutsatsen var att R-CEOP är ett bra alternativ till patienter som har kontraindikation för doxorubicin. I Uppsala/Örebro regionen har vi använt liposomalt doxorubicin (Caelyx) till denna grupp av patienter. R-CEOP förefaller vara ett väl så bra alternativ och är betydligt billigare.

Även om studien från British Columbia inte är randomiserad har deras tidigare registerstudier retrospektivt visat sig vara av hög kvalitet.

OVANLIGT KLL RESULTAT

- Den tyska KLL-gruppens fas III-studie (CLL8) med randomisering mellan FC och FCR uppdaterades (abstrakt 535, Hallek et al). Studien visar överlevnadsvinst med FCR jämfört med FC som primärbehandling för patienter med KLL.

I studien ingick 817 obehandlade behandlingskrävande patienter med KLL med relativt låg medianålder på 61 år. Med en median uppföljningstid på 38 månader var resultaten bättre för FCR (PFS median 33 månader för FC mot 52 månader för FCR). Även subgruppen

med Binet C hade nytta av behandlingen även om det inte var lika tydligt som i subgruppen med Binet B. Att detta nämns beror på studierapporten från förra årets ASH, där Binet C vid denna tidpunkt inte visade någon förbättring av FCR.

Det som var anmärkningsvärt och imponerande till rituximabs fördel var att överlevnaden var bättre för FCR mot FC (84 mot 79 procent efter 38 månader). Det är ju inte vanligt att överlevnaden påverkas i studier omfattande lågmaligna lymfom.

STRÅLBEHANDLINGSDOS KAN SÄNKAS

- Strålbehandlingsdosen vid låga stadier Hodgkins lymfom utan riskfaktorer kan sänkas till 20 Gy. Slutrapport från tyska Hodgkingruppens HD10-studie (abstrakt 716, Engert et al) redovisades. De 1 370 patienterna med låga stadier utan någon riskfaktor "dubbelrandomiserades" mellan två och fyra ABVD (doxorubicin, bleomycin, vinblastin och dacarbazine) och mellan 20 och 30 Gy. Ingen skillnad observerades mellan de fyra armarna. Konklusionen var att "golden standard" för denna grupp var två ABVD och 20 Gy. Den svenska Hodgkingruppen kommer att diskutera ändring i de nationella riktlinjerna, som nu rekommenderar 30 Gy.

- I tyska studien Hodgkingstudien HD11 "dubbelrandomiserades" de 1 359 patienterna med låga stadier "unfavorable" risk (någon riskfaktor: hög SR, bulkig sjukdom, tre eller fler lymfkörtelstationer, extranodal sjukdom) mellan fyra ABVD respektive fyra BEACOPP (bleomycin, etoposid, doxorubicin, cyklofosfamid, vinkristin, prokarbazin, prednison) och mellan 20 respektive 30 Gy (abstrakt 717, Borchmann et al). Resultatet visade att efter BEACOPP fanns ingen säker skillnad mellan stråldoserna men efter ABVD var bedömningen mer osäker med "möjligt" sämre utfall för 20 Gy.

HANS HAGBERG, ÖVERLÄKARE, DOCENT, ONKOLOGKLINIKEN, AKADEMISKA SJUKHUSET, UPPSALA, HANS.HAGBERG@AKADEMISKA.SE



För patienter med högemetogen
cisplatinbaserad cytostatikabehandling eller
medelemetogen cytostatikabehandling

EMEND[®]

(aprepitant, MSD)

Den Första och Enda Neurokinin-1 (NK1) Receptor Antagonisten

Förebygger akut och fördröjt cytostatikainducerat
illamående och kräkningar
EMEND ges som en del av kombinationsterapi*
1 gång dagligen i 3 dagar

FÖRSKRIV EMEND DAG 1, CYKEL 1

*Inkluderande en kortikosteroid och en 5HT₃-receptorantagonist

EMEND (aprepitant) Antiemetikum efter kemoterapi – substans P-antagonist (Rx; F; SPC 2009-07-29) hård kapsel 80 mg, 125 mg, 80 mg + 125 mg.

Indikationer: Profylax mot tidigt och sent illamående och kräkningar vid högemetogen cisplatinbaserad cytostatikabehandling vid cancer hos vuxna. Profylax mot illamående och kräkningar i samband med måttligt emetogen cytostatikabehandling vid cancer hos vuxna. EMEND ges som en del av kombinationsterapi.

Kontraindikationer: Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot ingående hjälpämnen. EMEND skall ej administreras samtidigt med pimoizid, terfenadin, astemizol eller cisaprid. Aprepitants hämning av cytokrom P450 isoenzym 3A4 (CYP 3A4) kan resultera i förhöjda plasmakoncentrationer av dessa läkemedel, vilket eventuellt kan orsaka livshotande reaktioner.

Graviditet och Amning: (B:2 och IVa) EMEND skall användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt. De potentiella effekterna på reproduktion av förändringar av neurokininregleringen är okänd. Det är ej känt om aprepitant utsöndras i modersmjölken hos människor. Amning rekommenderas därför inte under behandling med EMEND.

Vid förskrivning och för aktuell information om villkor i förmånssystemet, förpackningar och priser se www.fass.se.

EMEND är ett registrerat varumärke av Merck Sharp & Dohme Corp., ett dotterbolag till Merck & Co., Inc. Whitehouse station, NJ, USA. MSD, Box 7125, 192 07 SOLLENTUNA.





NYA METODER GER SÄKRARE STAMCELLSTRANSPLANTATIONER

Förbehandling med T-regulatoriska celler minskar risken för graft-versus-host-disease i samband med stamcellstransplantationer. Det visar en uppmärksam studie som presenterades vid ASH-konferensen i New Orleans. En annan studie visar att förebyggande behandling med läkemedlet defibrotid kan minska risken för venös ocklusiv sjukdom hos barn och ungdomar som genomgår stamcellstransplantation.

En vanlig komplikation vid allogen stamcellstransplantation är graft-versus-host-disease (GvHD), som innebär att donatorns immunsystem reagerar mot och angriper patientens celler. En väl avvägd GvHD-reaktion kan bidra till att eliminera leukemicellerna och bota sjukdomen, medan en alltför stark reaktion är livshotande. Att rätt kunna tygla GvHD-reaktionen är därför en stor utmaning.

När patienten inte har något syskon med matchande vävnadsstruktur och man inte heller kan finna någon matchande obesläktad givare görs en så kallad haploidentisk stamcellstransplantation. Det innebär att donatorn är en släkting vars HLA-system endast delvis matchar mottagarens.

Men för att undvika svår GvHD vid en sådan stamcellstransplantation måste man kraftigt minska antalet mogna T-

celler i transplantatet. Detta bidrar till att det dröjer länge innan patientens eget immunförsvar kommer igång, och under denna tid riskerar patienten att få livshotande infektioner.

FÖRBEHANDLING MED T-REGS

Forskare i Italien och Israel har nu visat att infusion av en speciell typ av T-celler i samband med haploidentiska stamcellstransplantationer kan förbättra patienternas immunologiska återhämtning utan att orsaka GvHD. Cellerna kallas T-reg, vilket står för CD4/CD25-positiva T-regulatoriska celler. Sådana celler dämpar kroppens immunsvaret och har i olika musmodeller visat sig kunna kontrollera GvHD-reaktionen.

I en studie som omfattade 26 patienter med leukemi eller lymfom behandlades patienterna först med sedvanlig helkroppsstrålning och cytostatika. Där-



Selim Corbacioglu Foto: Anders Nystrand

efter fick de infusioner med T-regs som hade isolerats från respektive donator. Tre dagar senare genomfördes stamcellstransplantationerna. Patienterna tillfördes då såväl stamceller (CD34-positiva) som stora mängder av mogna T-celler från donatorn.

Resultaten visade att endast en av de 26 patienterna utvecklade svår GvHD. Två patienter fick en lättare GvHD-reaktion som var begränsad till huden och som inte behövde behandlas. Dessutom återhämtade sig patienternas immunförsvar betydligt snabbare än vid traditionella haploidentiska stamcellstransplantationer. Det visade sig till exempel genom högt antal CD4-positiva och CD8-positiva celler och signifikant minskad reaktivering av cytomegalovirus.

– Vår studie visar att behandling baserad på T-regulatoriska celler kan vara en framgångsrik strategi för att förbättra prognosen för patienter som genomgår stamcellstransplantation, kommenterar professor Massimo Martelli, chef för den hematologiska och kliniskt immunologiska sektionen vid universitetet i Perugia, Italien. Vi hoppas att den här nya metoden ska minska framför allt infektionsrelaterade komplikationer och därmed förbättra patienternas överlevnad.

DEFIBROTID FÖREBYGGER VOD

En mycket allvarlig komplikation till stamcellstransplantation är venös ocklusiv sjukdom, VOD (hepatic veno-occlusive disease), som innebär att de små kärlen i levern täpps till. Orsakerna till VOD är till stor del okända. Sjukdomen drabbar oftare barn och ungdomar än vuxna som genomgår stamcellstransplantation.

I en randomiserad multicenterstudie stödd av EBMT (the European Group for Blood and Marrow Transplantation) utvärderades om läkemedlet defibrotid kan förebygga VOD hos patienter under 18 års ålder som stamcellstransplanteras. Defibrotid är ett deoxyribonukleinsyra-derivat som anses ha såväl antitrombotiska som antiinflammatoriska och antiischemiska effekter. Läkemedlet är registrerat i ett flertal länder, dock ännu inte i exempelvis USA eller Sverige.

Defibrotid har tidigare använts för att behandla bland annat VOD som uppkommit efter stamcellstransplantation. Enligt vissa rapporter har läkemedlet haft god effekt och tolererats väl. Men i den aktuella studien testades alltså om det även kan fungera förebyggande.

I undersökningen ingick 360 högriskpatienter. Medianåldern var fem år och 24 procent av barnen var under två år, 52 procent mellan två och elva och 23 procent mellan tolv och arton år. Cirka 70 procent genomgick allogen stamcellstransplantation och resterande 30 procent autolog stamcellstransplantation. Före transplantationerna randomiserades patienterna till att antingen få defibrotid eller ingen förebyggande behandling mot VOD. Patienterna i defibrotid-gruppen fick läkemedlet intravenöst (25 mg per kg kroppsvikt och dygn) från och med den dag då den immunosuppressiva cytostatikabehandlingen inför transplantationen startade.

RISKEN MINSKADE MED 40 PROCENT

Resultaten visade på stora skillnader mellan de båda grupperna. I defibrotid-gruppen drabbades 40 procent färre barn av VOD jämfört med kontrollgruppen. Även GvHD var ovanligare bland de



Massimo Martelli Foto: Anders Nystrand

barn som fått förebyggande behandling med defibrotid; 32 procent jämfört med 43 procent i kontrollgruppen. Njursvikt förekom hos sex procent av barnen i kontrollgruppen men drabbade bara en procent av barnen i defibrotid-gruppen.

Studien visade också att defibrotid var en säker behandling. Inga toxiska effekter observerades och rapporterade biverkningar skilde sig inte åt mellan de båda grupperna. Uppföljningen hundra dagar efter transplantationerna visade att de barn som drabbades av VOD hade fyra gånger högre dödlighet än de barn som inte fått denna komplikation.

Selim Corbacioglu, som har lett denna studie, är läkare och docent vid Institutionen för hematologi, onkologi, immunologi och stamcellstransplantation vid Ulm-universitetet i Tyskland.

– Tyvärr har vi ännu bristande kunskaper om de mekanismer som gör att barn drabbas av den livshotande komplikationen VOD efter stamcellstransplantation, kommenterar han. Men vår studie bekräftar att defibrotid är en säker och effektiv behandling för att förebygga sjukdomen hos dessa högriskpatienter. Vi hoppas att sådan förebyggande behandling ska bidra till att ytterligare minska dödligheten i samband med stamcellstransplantationer.

ANDERS NYSTRAND, LEG LÄKARE OCH FRILANSSKRIBENT







LRIG1

intressant hämmare av ERBB-receptorerna

ERBB-proteinerna, EGFR, ERBB2, ERBB3 och ERBB4 är viktiga tillväxtfaktorreceptorer som stimulerar celltillväxt, angiogenes och malign differentiering i human cancer. *LRIG1* är en relativt nyupptäckt gen som kodar för ett protein som stimulerar nedbrytning av ERBB-receptorerna, den tycks fungera som en tumör-suppressor. Nya studier visar att LRIG1-proteinet är både upp- och nedreglerat på olika nivåer i kolorektal- och bröstcancer, skriver överläkare **Ingrid Ljuslinder** som här gör en genomgång av forskningen kring *LRIG1*.

Vid onkologiska kliniken i Umeå har man sedan början av 2000-talet arbetat med LRIG-familjen (leucine-rich repeats and immunoglobulin-like domains-1) som består av LRIG1, LRIG2 och LRIG3. Större delen av data finns kring *LRIG1*-genen och proteinet, eftersom den först upptäcktes¹. Vid forskningslaboratoriet studeras *LRIG*-generna i ett flertal tumörformer som till exempel hjärntumörer, njurcancer och huvudhalscancer, samt i olika djurmodeller.

De tätt sammankopplade signalvägar som kontrollerar celltillväxt och differentiering hos humana celler är på olika sätt påverkade i cancer. Många studier har visat att dessa signalvägar är viktiga när cancer uppstår och en avsevärd del av onkologisk forskning fokuserar på att blockera signalvägar som leder till cancer. Vi har också lärt oss utnyttja dessa avvikelser i modern tumörbehandling.

Tillväxtfaktorer och deras receptorer är ofta överuttryckta i olika cancerformer. EGFR (epidermal growth factor-receptor) är en tillväxtfaktorreceptor som överuttrycks vid många olika tumörformer, som exempelvis kolorektalcancer² och bröstcancer³. EGFR är ett så kallat receptortyrosinkinas med central betydelse i den signalkaskad som leder till cellproliferation, överlevnad och differentiering i humana cancerceller⁴.

EGFR tillhör en grupp av receptorer som även inkluderar ERBB2(Her2-neu),

ERBB3 och ERBB4. Receptorerna är lokaliserade i cellmembranet och aktiveras via ligandbindning och dimerisering till någon av de andra receptorerna (figur1). Detta leder till fosforylering av tyrosin-kinasdomänen och aktivering av kända signalvägar såsom Ras-Raf-mitogen-activated protein kinase (MAPK) och PI3K/Akt.

Det finns ett flertal ligander som binder till ERBB-receptorerna. EGFR aktiveras till exempel av EGF, TGF α och amfregulin. Man har också kunnat visa att ERBB3 inte har någon egen tyrosin-kinasdel och att ERBB2 inte har någon känd ligand.

Även de andra ERBB-receptortyrosinkinaserna finns uttryckta i många tumörer och deras kliniska betydelse är fortfarande till stor del okänd. Det finns mer och mer data som visar att interaktionen mellan receptorena är nog så viktig som nivåerna av varje enskild receptor. Studier har bland annat visat att nivåerna av ERBB3-receptorn påverkar respons på behandling med EGFR-hämmande behandling⁵.

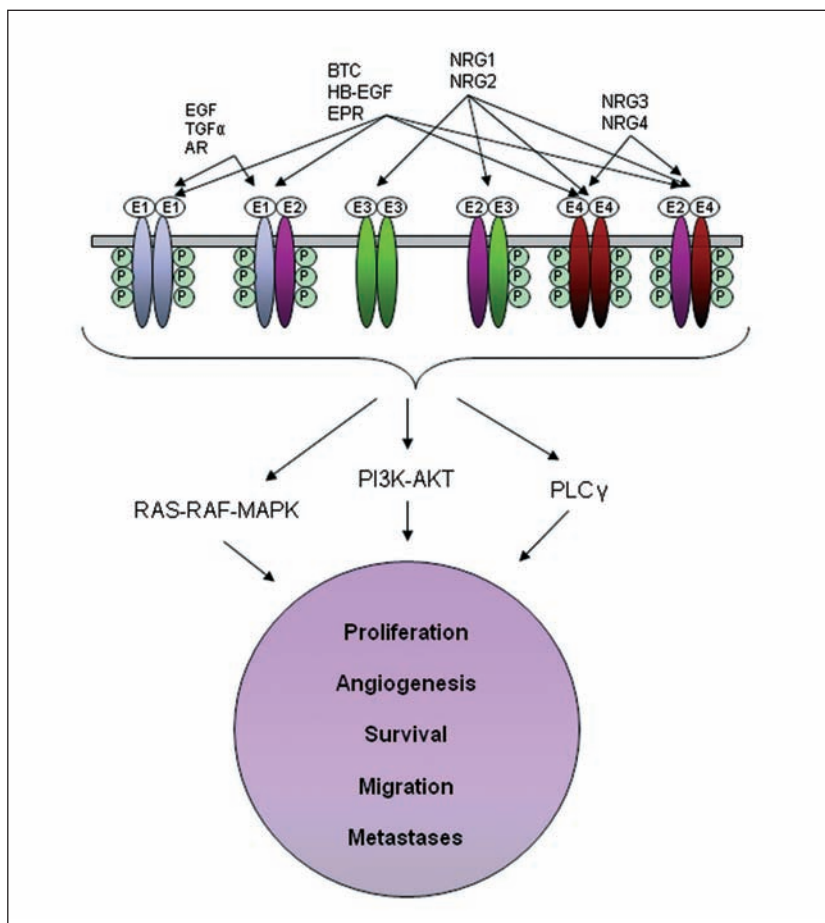
Den inverkan som EGFR-överuttryck har på prognos har undersökts i många studier och man har funnit en korrelation till sämre prognos i bland annat kolorektalcancer och glioblastom^{6,7}. Man har under senare år utvecklat ett flertal nya målriktade behandlingar riktade mot ERBB-receptorerna, framförallt mot EGFR och ERBB2.

I kolorektalcancer finns behandling med antikroppar riktade mot EGFR (cetuximab och panitumumab) som viktiga nya delar i behandlingsarsenalen. ERBB2 är överuttryckt på gen- och proteinnivå i 25 procent av bröstcancertumörer och behandling med den ERBB2-målriktade antikroppen trastuzumab är en viktig del i dagens bröstcancerbehandling. Trastuzumab (Herceptin) används i dag i bröstcancer både som adjuvant behandling och när patienten har en metastaserad sjukdom.

HYPOTES KRING LRIG1

ERBB-signalerings regleras på flera olika sätt och i däggdjur är LRIG-familjens medlemmar viktiga regulatorer. Tidiga studier visade att det LRIG-liknande proteinet kekkon-1 hämmar EGF-signalerings i bananflugor⁸. Denna observation gav upphov till en hypotes om att LRIG1

ERBB-FAMILJENS SIGNALVÄGAR



Figur 1. ERBB-receptorernas (E1-E4) signalvägar och deras effekt i en tumörcell. Aktivering via ligandbindning resulterar i receptordimerisering, tyrosinkinasaktivering och transfosforylering(P). Bilden visar hur ERBB-receptorerna dimeriserar till en av de övriga ERBB-receptorerna vilket leder till fosforylering (p) och aktivering av tyrosinkinasdomänen. Den aktiverade receptorn kan interagera med olika molekyler som skickar signalen vidare in i cellen. Viktiga signalvägar är Ras/Raf/MAPK, PI3K/AKT, och PLC γ . Ligander: EGF = epidermal growth factor; TGF- α = transforming growth factor- α ; AR = amfregulin; BTC = betacellulin; HB-EGF = heparin binding-EGF; EPR = epiregulin; NRG = neuregulin.

Källa: Kopierad och omarbetad bild från "Epidermal growth factor receptor signalling in cancer" *Gene*. 2006 Jan 17; 366(1):2-16.

skulle kunna vara en tumörsuppressorgen hos människa [9]. LRIG1-genen är lokaliserad nära centromeren på kromosom 3p14, och LRIG1-proteinet består av 15 leucinrika enheter, tre immunoglobulinliknande domäner, en transmembranös domän och en cytoplasmisk svans (figur 2).

LRIG-familjen innehåller även LRIG2 och LRIG3, två närbesläktade proteiner med liknande struktur som LRIG1. Båda dessa proteiner finns uttryckta i många olika vävnader och man har till exempel visat att LRIG2-uttrycket är relaterat till prognos i hjärntumörer. Pågående studier talar för att LRIG2 och LRIG3 har liknande funk-

tioner som LRIG1 men de tycks ändå fungera på lite olika sätt.

När man initierade forskningsprojektet kring LRIG proteinerna vid onkologens forskningslaboratorium i Umeå var inte mycket känt kring genen och proteinets funktion. Under åren som gått sedan proteinet upptäcktes av forskargruppen vid vårt laboratorium har kunskapen kring LRIG-familjen fördjupats. Studier har visat att LRIG1 nedreglerar EGFR-, ERBB2-, ERBB3- och ERBB4-uttryck genom att inducera ubiquitinylering och nedbrytning av receptorn^{10,11}. Ubiquitinylering är en process där receptorer märks in med små proteiner, ubiquitiner, vilket signalerar till

cellen att receptorn skall sorteras för nedbrytning i proteosomer och lysosomer.

Vid studier av glioblastom har man funnit att *LRIG1* hämmar den onkogenaktiviteten hos EGFRvIII, en muterad och ständigt aktiverad form av EGFR. Två andra onkogen tyrosinkinasreceptorer som regleras av *LRIG1* är MET (hepatocyte growth factor receptor) och RET (rearranged during transfection). I bröstcancer interagerar *LRIG1* med ERBB2/MET-komplexet och hämmar ERBB2-stimulering av cellulär invasion i tumörvävnad¹². Subcellulär lokalisation tycks viktig för *LRIG1*:s funktion. Man har till exempel sett i astrocytära tumörer att perinukleär lokalisation av *LRIG1*-proteinerna ger en bättre prognos¹³.

I njurcancer, skivepitelcancer och cervixcancer är *LRIG1*-proteinet underuttryckt jämfört med korresponderande normalvävnad. Å andra sidan finns data i till exempel prostatacancer och leukemiska celler där *LRIG1* är uppreglerat jämfört med normalvävnad. Sammantaget talar resultaten för att *LRIG1* tycks ha en tumorsuppressorfunktion, men även att det verkar finnas andra ännu icke klarlagda funktioner.

Det finns också data som talar för att *LRIG1* styr nedreglering av stamcellsproliferation i hud¹⁴. *LRIG1* har också studerats i bröstcancer, där Miller och medarbetare visade att *LRIG1* är signifikant nedreglerat på proteinnivå i ERBB2-amplifierade tumörer. I samma studie visades också att om man slår ut

LRIG1 ökar ERBB2-nivåerna och tvärtom¹⁵.

BRÖST OCH KOLOREKTALCANCER

Vi undersökte *LRIG1*-genen, mRNA och proteinet i bröst- och kolorektalcancer med FISH-teknik (fluorescerande in situ hybridisering), RT-PCR (reverse transcription-polymerase chain reaction) och Western blotting. Den prob som användes för FISH-analysen är 4 000 baspar (bp) lång och är lokaliserad centralt i genen. *LRIG1*-genen har lokaliserats till 3p14, ett kromosomalt område som ofta innehåller deletioner i olika cancer typer. Eftersom hypotesen var att *LRIG1* skulle kunna vara en tumorsuppressorgen var det viktigt att undersöka *LRIG1*-området på gennivå.

Med tanke på att EGFR-uttrycket påverkar prognosen i kolorektalcancer undersökte vi *LRIG1*-genen och proteinet i kolorektaltumörer. Resultaten visade att *LRIG1* var uppreglerat i ungefär hälften av tumörerna och nedreglerat i resterande tumörer (n=30). På kromosomnivå fann vi en tumör som hade ett ökat kopeantal av *LRIG1* (3–5 kopior av genen) men i de övriga undersökta kolorektaltumörerna fanns ett normalt kopeantal av genen (n=9).

Samtidigt som *LRIG1* undersöktes med Western blot-teknik gjordes immunohistokemi för EGFR. I denna studie kunde vi inte se någon säker korrelation mellan *LRIG1*- och EGFR-uttryck, men resultaten torde kunna påverkas av att vi använde olika metoder. Resultaten visar en heterogenitet av *LRIG1*-uttrycket i

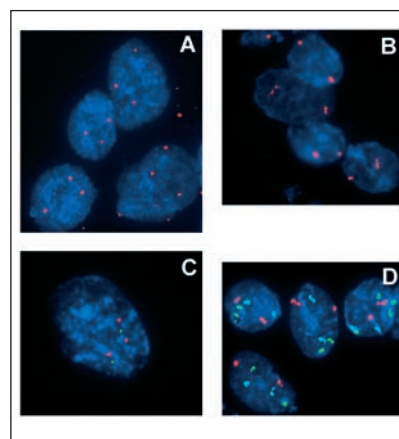
kolorektalcancer där vi inte kunde relatera nivåerna till kliniska data på grund av det begränsade patientantalet (30 patienter)¹⁶.

I nästa delstudie analyserades 73 bröstcancertumörer med FISH, Western blot-teknik och

RT-PCR. Något överraskande fann vi via FISH-analys att 34 procent av brösttumörerna uppvisade ett ökat antal kopior (3–5 kopior) av den del av *LRIG1* där vår prob var lokaliserad (figur 3)¹⁷. Ett ökat antal kopior har påvisats i områden nära *LRIG1* vid andra tumörformer i ett fåtal tidigare studier¹⁸.

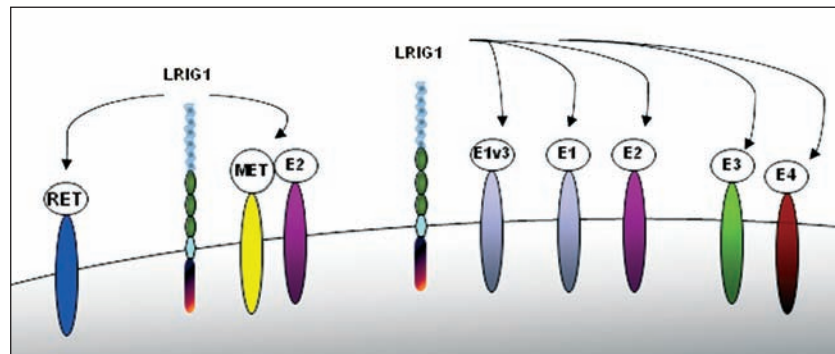
Kompletterande analyser av en mindre mängd tumörer med kompletterande prover för kromosom 3, 18 och X visade att tumörerna tycktes ha normal uppsättning av övriga kromosomer liksom av av sub-telomerdelen av kromosom 3. Dessa resultat var oväntade och utmanade hypotesen att *LRIG1* fungerar som tumorsuppressorgen, med tanke på att tumorsuppressorgener ofta är deleterade i cancer.

FISH-ANALYS AV BRÖSTCANCER-CELLKÄRNOR



Figur 3. FISH-analys av bröstcancer cellkärnor (blåfärgade), analys med flera olika prober hos samma patient. A) Analys med en specifik *LRIG1*-prob (röd) som visar ökat antal kopior (mer än två per cellkärna) av centrala delen av *LRIG1*-genen vid 3p14. B) Analys med en specifik CEP3-prob (centromerprob för kromosom 3, röd), visar normalt antal (två kopior per cellkärna) av kromosom 3. C) Analys med prob för subtelomerdelen på kromosom 3, visar två kopior av subtelomrområdet (grön) samtidigt som man ser tre kopior av *LRIG1* (röd). D) Analys med en mix av prober för CEP3 (röd), kromosom 18 (blå) och X (grön). Man ser inga ökade kopeantal av dessa markörer. Publicerad med tillstånd från BioMed central.

LRIG-FAMILJEN



Figur 2. *LRIG1*-proteinet är ett membranbundet protein med 15 leucinrika enheter (ljusblått), följt av tre immunoglobulinliknande domäner (grönt), en transmembranös domän (ljusblå) och en cytoplasmatisk svans (blå-röd). *LRIG1* interagerar med ERBB1, ERBB2, ERBB3 och ERBB4 (E1-E4) och inducerar deras ubiquitylering och nedbrytning av receptorkomplexet. *LRIG1* interagerar även med EGFRvIII (E1v3) och reglerar RET och MET-ERBB2-synergism. RET= rearranged during transfection, MET= hepatocyte growth factor receptor.

Vid analys av mRNA noterade vi att de tumörer som hade ökat antal kopior/överuttryck via FISH och RT-PCR i flertalet fall även överuttryckte ERBB2. Med tanke på den kliniska relevansen av ERBB2-uttryck vid bröstcancerdiagnos och behandling utfördes även FISH-analys av ERBB2 i 18 tumörer som hade ökat antal kopior av *LRIG1*. Vi fann ökat antal kopior/amplifiering av ERBB2 hos 16/18 av dessa tumörer (89 procent)¹⁹.

Detta resultat antyder att det tycks finnas en nära korrelation/interaktion mellan *LRIG1* och ERBB2 i bröstcancer. Korrelationen till ERBB2, som ju är en välkänd negativ prognostisk faktor, väcker frågan om även *LRIG1* skulle kunna vara en negativ prognostisk faktor i bröstcancer. I vår studie var patientmaterialet för litet för att kunna göra säkra överlevnadsanalyser, men detta kommer att utredas närmare i fortsatta studier.

SVÄRBEDÖMT KROMOSOMOMRÅDE

Varför har man inte sett det ökade antalet kopior av *LRIG1* i andra bröstcancerstudier?

En förklaring kan vara att det intressanta området är litet, kanske bara ett par exoner, och därför inte har upptäckts med de metoder som oftast används i dessa sammanhang. Vår prob är relativt liten, 4000 bp och täcker bara en del av genen. En annan förklaring är *LRIG1*'s lokalisering nära centromeren, ett område som traditionellt anses som svårbedömt på grund av repetitiva element i området.

En annan forskargrupp har undersökt proteinnivåer i ett större brösttumörmaterial där man fann att *LRIG1* snarare var underuttryckt i tumörvävnad i bröstcancer⁵. Dessa data stämmer även överens med liknande observationer i skivepitelcancer, njurcancer och cervixcancer.

Detta illustrerar vikten av stora tumörmaterial när man analyserar nya gener och proteiner. Trots ett flertal försök att få en immunohistokemisk metod för att screena ett större tumörmaterial har det funnits kvarstående problem med ospecifik infärgning som gjort analysen oanvändbar i både bröst- och kolorektalcancer.

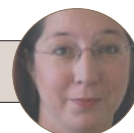
Hur kan en ökning av antalet kopior av *LRIG1* resultera i en lägre mängd protein? På sista tiden har ett flertal studier publicerats som beskriver betydelsen av variationer i antal genkopior, och man har också kunnat visa att ökade kopieantal av en gen ändå kan ge lägre mRNA-nivåer²⁰.

Självklart kan det också vara så att det är andra gener i området som är viktigare. I vilket fall är fyndet av ökat antal kopior av *LRIG1* ett nytt fynd hos ERBB2-positiva tumörer som antyder ett funktionellt samband i denna subgrupp av patienter. Vidare studier i större patientmaterial planeras för att närmare undersöka den kliniska relevansen av förändringar av *LRIG1* i bröstcancer.

Referenser

1. Nilsson, J., et al., Cloning, characterization, and expression of human *LRIG1*. *Biochem Biophys Res Commun*, 2001. 284(5): p. 1155-61.
2. Mayer, A., et al., The prognostic significance of proliferating cell nuclear antigen, epidermal growth factor receptor, and *mdr* gene expression in colorectal cancer. *Cancer*, 1993. 71(8): p. 2454-60.
3. Dai, J., et al., Cross-Talk Between Notch and EGFR Signaling in Human Breast Cancer Cells. *Cancer Invest*, 2009: p. 1.
4. Yarden, Y. and M.X. Slivkowski, Untangling the ErbB signalling network. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2001. 2(2): p. 127-37.
5. Sergina, N.V., et al., Escape from HER-family tyrosine kinase inhibitor therapy by the kinase-inactive HER3. *Nature*, 2007. 445(7126): p. 437-41.
6. Nicholson, R.I., J.M. Gee, and M.E. Harper, EGFR and cancer prognosis. *Eur J Cancer*, 2001. 37 Suppl 4: p. S9-15.
7. Andersson, U., et al., Epidermal growth factor receptor family (EGFR, ErbB2-4) in gliomas and meningiomas. *Acta Neuropathol*, 2004. 108(2): p. 135-42.
8. Ghiglione, C., et al., Mechanism of inhibition of the Drosophila and mammalian EGF receptors by the transmembrane protein Kekk1. *Development*, 2003. 130(18): p. 4483-93.
9. Hedman, H., et al., Is *LRIG1* a tumour suppressor gene at chromosome 3p14.3? *Acta Oncol*, 2002. 41(4): p. 352-4.
10. Laederich, M.B., et al., The leucine-rich repeat protein *LRIG1* is a negative regulator of ErbB family receptor tyrosine kinases. *J Biol Chem*, 2004. 279(45): p. 47050-6.
11. Gur, G., et al., *LRIG1* restricts growth factor signaling by enhancing receptor ubiquitylation and degradation. *EMBO J*, 2004. 23(16): p. 3270-81.
12. Shattuck, D.L., et al., *LRIG1* is a novel negative regulator of the Met receptor and opposes Met and Her2 synergy. *Mol Cell Biol*, 2007. 27(5): p. 1934-46.
13. Guo, D., et al., Perinuclear leucine-rich repeats and immunoglobulin-like domain proteins (*LRIG1-3*) as prognostic indicators in astrocytic tumors. *Acta Neuropathol*, 2006. 111(3): p. 238-46.
14. Hedman, H. and R. Henriksson, *LRIG1* inhibitors of growth factor signalling - double-edged swords in human cancer? *Eur J Cancer*, 2007. 43(4): p. 676-82.
15. Miller, J.K., et al., Suppression of the negative regulator *LRIG1* contributes to ErbB2 overexpression in breast cancer. *Cancer Res*, 2008. 68(20): p. 8286-94.
16. Ljuslinder, I., et al., *LRIG1* expression in colorectal cancer. *Acta Oncol*, 2007. 46(8): p. 1118-22.
17. Ljuslinder, I., et al., Increased copy number at 3p14 in breast cancer. *Breast Cancer Res*, 2005. 7(5): p. R719-27.
18. Hyman, E., et al., Impact of DNA amplification on gene expression patterns in breast cancer. *Cancer Res*, 2002. 62(21): p. 6240-5.
19. Ljuslinder, I., et al., Co-incidental increase in gene copy number of ERBB2 and *LRIG1* in breast cancer. *Breast Cancer Res*, 2009. 11(3): p. 403.
20. Stranger, B.E., et al., Relative impact of nucleotide and copy number variation on gene expression phenotypes. *Science*, 2007. 315(5813): p. 848-53.

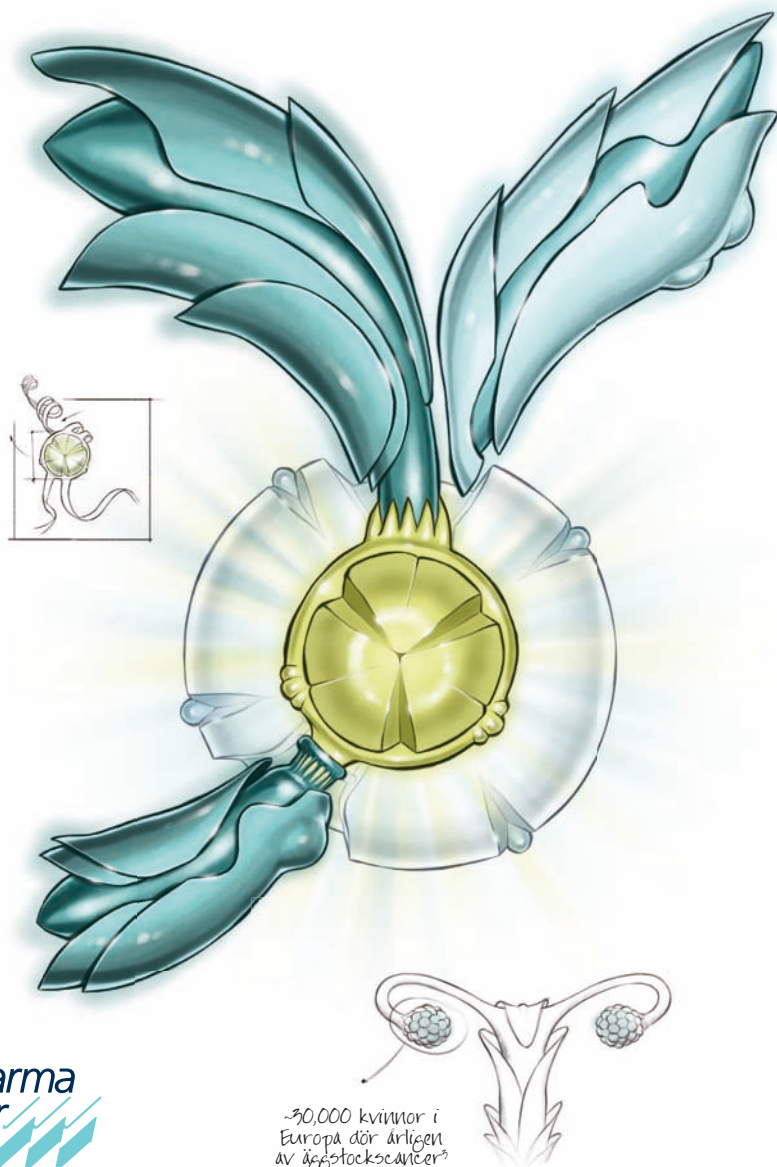
INGRID LJUSLINDER, MED DR, ONKOLOGISKA KLINIKEN, NORRLANDS UNIVERSITETSSJUKHUS, UMEÅ, INGRID.LJUSLINDER@ONKOLOGI.UMU.SE



NY MÖJLIGHET VID BEHANDLING AV ÄGGSTOCKSCANCER

YONDELIS® ▼ THE DESIGN OF A NEW EFFICACY BENCHMARK IN RELAPSED PLATINUM-SENSITIVE DISEASE

Trabectedin: är ursprungligen utvecklat ur det marina
mänteldjuret Ectinascidia turbinata och framställs nu syntetiskt



~30,000 kvinnor i
Europa dör årligen
av äggstockscancer³

Swedish Orphan fortsätter sitt engagemang i att
bekämpa cancer med att nu tillhandahålla **Yondelis**
med en ny indikation. **Yondelis** i kombination med PLD
(pegylet liposomalt doxorubicin) är en ny möjlighet
med visad klinisk nytta vid **återfall i platinumkänslig
äggstockscancer**.^{1,2}

Vi kan presentera **Den första platinum- och
taxan fria kombinationsbehandlingen**
som är godkänd vid äggstockscancer. En kombination
med en förutsägbar och hanterbar biverkningsprofil
vilket möjliggör en förlängd behandling.

YONDELIS - NY UTVECKLING MOT ÄGGSTOCKS-
CANCER



Yondelis
trabectedin

**Pharma
Mar**

Grupo Zeltia

Marketing authorization holder

Referenser: 1. Yondelis SPC. 2. BJ Monk, T Herzog, S Kaye, et al. A Randomized Phase III Study of Trabectedin with Pegylated Liposomal Doxorubicin (PLD) vs PLD in Relapsed, Recurrent Ovarian Cancer OVA-301. ESMO 2008: Abstract LBA4. 3. Globocan 2002.

Yondelis, Trabectedin, pulver till koncentrat för infusionslösning, styrkor 0,25 mg och 1,0 mg, L01CX01, R, EF.

Indikation: Yondelis är avsett för behandling av patienter med framskridet mjukdelssarkom, efter terapivikt med antracykliner och ifosfamid eller när dessa läkemedel är olämpliga. Effektdata är huvudsakligen baserade på patienter med liposarkom och leiomyosarkom.

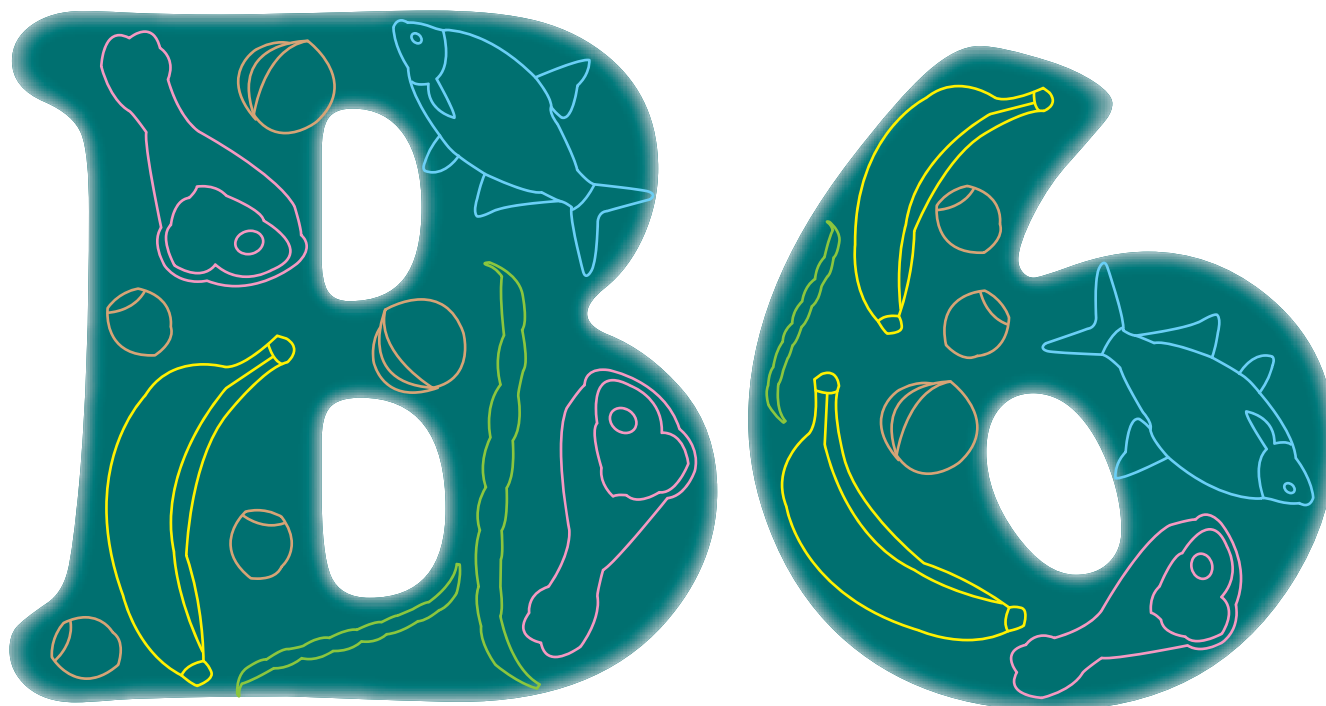
Yondelis i kombination med pegylet liposomalt doxorubicin (PLD) är indicerat för behandling av patienter med återfall av platinumkänslig äggstockscancer.

Senaste översynen av SPC 09-10-28. För fullständig information se www.fass.se



**SWEDISH ORPHAN
INTERNATIONAL**

Drottninggatan 98, 111 60 STOCKHOLM
Tel: 08 412 98 00, www.swedishorphan.com



Vitamin B6 minskar dödlighet i PROSTATACANCER

För patienter med en lokaliserad prostatacancer medför ett högt vitamin B6-intag en signifikant lägre risk att dö i prostatacancer. Det fann en grupp forskare vid urologiska kliniken, universitetssjukhuset i Örebro och på Harvard-universitetet. Däremot fann gruppen inget samband mellan intag av folat, riboflavin, vitamin B12 och aminosyran metionin och risken att vare sig drabbas av eller dö av prostatacancer.

Prostatacancer är den vanligaste cancerformen hos män i Sverige. Incidensen har på senare år ökat och nådde en topp 2004 för att sedan minska något. År 2007 upptäcktes 8 770 nya fall. Den bakomliggande orsaken till denna ökning är sannolikt en ökad diagnostisk aktivitet i form av ökad användning av PSA-test (prostata-specifikt antigen).

Mer än hälften av alla nyupptäckta tumörer utgörs numera av tidiga, lokaliserade former, medan andelen med spridd sjukdom stadigt sjunker. De bakomliggande orsakerna till prostatacancer är fortfarande till stor del okända och

trots intensiv forskning är det lite förvånande att de enda etablerade riskfaktorerna fortfarande är ålder, ärftlighet och ras.

De ganska slående fynden från migrationsstudier av japaner som flyttat från Japan till USA och som redan under första generationen uppvisar en påtagligt ökad incidens, talar starkt för att omgivningsfaktorer (kost och levnadsvanor) har stor betydelse. Hittills är det emellertid oklart i vilken utsträckning ändringar av kost och levnadsvanor kan påverka utvecklingen av en tumör.

KOST OCH PROSTATACANCER

Om man studerar litteraturen rörande sambandet mellan dietära faktorer och prostatacancer finner man att resultaten långt ifrån är samstämmiga, sannolikt beroende på skillnader i metodologi, kostregistrering och effektmått. I allmänhet har man studerat sambandet mellan kost och risk att utveckla prostatacancer, medan få studier har analyserat sambandet mellan kost och risk att dö i prostatacancer.

Folat och närbesläktade näringsämnen skulle kunna tänkas påverka uppkomst och utveckling av prostatacancer genom att de på olika sätt har betydelse i den så kallade enkolsmetabolismen, som är nödvändig för DNA-syntes, reparation och metylering. I denna kedja fungerar folat och metionin som metyldonatorer vid DNA-syntes, reparation och metylering, medan riboflavin och vitamin B6 (pyridoxin, pyridoxal och pyridoxamin) och vitamin B12 (kobalamin) fungerar som enzymatiska cofaktorer.

Avvikelser i metyleringen av DNA kan leda till kromosomal instabilitet och

till att gener "tystnar". Sådana så kallade epigenetiska förändringar finner man under hela den process som leder till tumörutveckling. Studier som undersökt sambandet mellan näringsämnen i enkolsmetabolismen och risken för prostatacancer är relativt få och resultaten har inte varit konklusiva och studier som analyserat sambandet med risken att dö i prostatacancer saknas helt.

"Mer än hälften av alla nyupptäckta tumörer utgörs numera av tidiga, lokaliserade former, medan andelen med spridd sjukdom stadigt sjunker."

Vi ville därför studera om det finns ett samband mellan intag av folat, riboflavin, vitamin B6, vitamin B12 och aminosyran metionin och risken att dö i prostatacancer. Materialet utgjordes av en populationsbaserad kohort av 525 patienter under 80 år, som fått diagnosen prostatacancer mellan 1989 och 1994, samtliga dessutom bosatta i Örebro län vid diagnostillfället.

Patienterna rekryterades ursprungligen från en populationsbaserad fall-kontrollstudie. En majoritet av tumörerna upptäcktes på grund av prostatarelaterade symptom. Tumörgrad respektive stadium klassificerades enligt WHO (WHO 1980) och TNM-systemet (UICC 1978). Isotopundersökning, så kallad skelettscintigrafi, utfördes där så ansågs nödvändigt för att utesluta tumörspridning.

Tumörerna bedömdes som lokaliserade (begränsade till prostatakörteln och utan spridning, T0–2, M0) eller avancerade då växt utanför prostatakapseln ansågs föreligga eller spridning till skelettet (T3–4, M0 eller T0–4, M1).

FRÅGOR KRING 68 FÖDOÄMNEN

Samtliga patienter ombads att fylla i ett kostfrågeformulär med 68 olika födoämnen som täcker de vanligast förekommande födoämnena i svensk kost. Ge-

nom att multiplicera frekvensen intag av varje födoämne med en standardportion och näringsinnehåll i varje födoämne kunde intaget av varje enskilt näringsämne beräknas.

Kostformuläret innehöll också frågor om ärftlighet, rök- och alkoholvanor samt antropometriska mått (längd, vikt). Uppgifter om dödsorsak inhämtades från journaldata. Cox proportional ha-

zard regressionsmodell användes för beräkning av multivariat hazard ratio (HR) med 95 procents konfidensintervall, vilket innebär att de beräknade riskmåttan justerades för energiintag, kliniskt tumörstadium, tumörgrad, familjehistoria, body mass index (BMI), primärbehandling, rökning och alkoholintag.

Intaget av folat, riboflavin, vitamin B6, vitamin B12 och metionin delades in i kvartiler baserat på distributionen bland kontrollerna. Totalt i analysen ingick 525 patienter, varav 230 hade en lokaliserad tumör och 295 patienter en avancerad tumör.

Patienterna följdes upp från diagnos till död i prostatacancer, död i annan sjukdom eller till uppföljningstidens slut (den 1 februari 2009). Ingen patient missades vid uppföljningen. Medelåldern vid diagnos var 70,7 år (+/- 5,9 år) och medeluppföljningstiden var 6,4 år (spridning 1 mån till 20 år). Totalt avled under uppföljningsperioden 475 patienter, varav 218 i prostatacancer. Av de senare hade 41 patienter lokaliserad tumör och 177 patienter avancerad tumör.

Vi fann inget samband mellan intag av folat, riboflavin, vitamin B12 eller metionin och risk att dö i prostatacancer.

För patienter med en lokaliserad prostatacancer medförde ett högt vitamin B6-intag (högsta kvartilen jämfört med

lägsta) en signifikant lägre risk att dö i prostatacancer (HR=0,05; 95 procent CI 0,01-0,26; p for trend=0,0003), medan något sådant samband inte kunde påvisas för patienter med en avancerad prostatacancer (HR=1,04; 95 procent CI 0,64–1,72; p for trend=0,87). Dessa resultat kvarstod oförändrade även om man i analysen tog hänsyn till intag av övriga vitaminer (tabell 1. Se nästa sida).

Vid denna typ av studier finns alltid brister som man bör ha i åtanke när man tolkar fynden. En sådan brist är att mätningen av kostintaget endast gjordes vid ett enstaka tillfälle och det förelåg inga möjligheter att studera förändringar av kostintaget under uppföljningstiden. Vidare bör det noteras att analysen av sambandet mellan vitamin B6-intag och död i lokaliserad prostatacancer baserades på ett litet antal patienter.

Studien har också styrkor, som framför allt rör det prospektiva populationsbaserade upplägget och den fullständiga uppföljningen.

SAMMANFATTNING

Sammanfattningsvis visar denna studie att det föreligger ett starkt samband mellan vitamin B6-intag och dödlighet i prostatacancer, ett samband som tycks vara begränsat till att gälla patienter med lokaliserad sjukdom vid diagnos. De män som uppgav ett högt intag av vitamin B6 hade en betydligt lägre risk att dö i prostatacancer än de med ett lågt intag.

Den skyddande effekten tycks vara relaterad till den tidiga fasen i cancerutvecklingen men däremot inte spela någon roll när tumören är mera avancerad. Detta kan möjligen också aktualisera intresse för vitamin B6 i ett PSA-screeningsammanhang, där en majoritet av de diagnosticerade tumörerna är lokaliserade. Vitamin B6 förekommer bland annat i bönor, potatis, kött, kyckling, lax och tonfisk och det rekommenderade dagliga intaget är för män under 50 år 1,3 mg och för äldre män 1,7 mg.

Våra resultat behöver självfallet bekräftas i ytterligare studier.



SAMBANDET MELLAN NÄRINGSINTAG OCH RISKEN FÖR SJUKDOMSSPECIFIK DÖDLIGHET HOS PATIENTER MED PROSTATACANCER

LOKALISERAD PROSTATACANCER VID DIAGNOS (N = 230) ¹							
Näringsämne och intag i kvartiler (Q)	Näringsämne spridning i intag ²	Uppföljning personår	N antal dödsfall i pc	Hazard ratio (95 % konfidensintervall)			
				Modell 1 ³		Modell 2 ⁴	
Folat (µg/dag)							
Q1	148-210	553	13	1,00	referent	1,00	referent
Q2	210-238	491	13	1,22	(0,54, 2,78)	1,23	(0,53, 2,88)
Q3	238-271	556	8	0,75	(0,29, 1,90)	0,63	(0,23, 1,76)
Q4	271-449	653	10	0,58	(0,22, 1,51)	0,50	(0,17, 1,48)
P for trend				0,19		0,16	
P för heterogenitet ⁵ = 0,10							
Vitamin B2 (mg/dag)							
Q1	1,1-1,9	571	11	1,00	referent	1,00	referent
Q2	1,9-2,1	583	11	1,11	(0,45, 2,70)	1,34	(0,49, 3,67)
Q3	2,1-2,4	601	13	1,02	(0,44, 2,40)	1,11	(0,45, 2,75)
Q4	2,4-3,4	496	9	0,91	(0,35, 2,37)	1,02	(0,34, 3,02)
P for trend				0,82		0,97	
P för heterogenitet ⁵ = 0,82							
Vitamin B6 (mg/dag)							
Q1	1,3-1,9	417	14	1,00	referent	1,00	referent
Q2	1,9-2,1	558	12	0,54	(0,23, 1,24)	0,39	(0,15, 1,04)
Q3	2,1-2,2	670	15	0,60	(0,27, 1,36)	0,47	(0,19, 1,18)
Q4	2,2-2,9	606	3	0,08	(0,02, 0,36)	0,05	(0,01, 0,26)
P for trend				0,0007		0,0003	
P för heterogenitet ⁵ = 0,0005							
Vitamin B12 (µg/dag)							
Q1	0,7-5,4	664	12	1,00	referent	1,00	referent
Q2	5,4-7,3	592	11	1,11	(0,46, 2,67)	1,22	(0,47, 3,16)
Q3	7,3-10,7	490	12	1,75	(0,72, 4,27)	1,37	(0,53, 3,57)
Q4	10,7-26,2	506	9	1,20	(0,47, 3,04)	0,85	(0,30, 2,42)
P for trend				0,52		0,79	
P för heterogenitet ⁵ = 0,63							
Metionine (g/dag)							
Q1	1,2-1,8	587	8	1,00	referent	1,00	referent
Q2	1,8-1,9	564	16	2,01	(0,78, 5,18)	1,97	(0,73, 5,31)
Q3	1,9-2,1	583	11	1,26	(0,45, 3,50)	1,49	(0,51, 4,36)
Q4	2,1-3,5	518	9	1,28	(0,45, 3,64)	1,38	(0,45, 4,19)
P for trend				1,00		0,81	
P för heterogenitet ⁵ = 0,85							
Alkohol							
nykterist	1105	22	1,00	referent		1,00	referent
< 55g/vecka	647	12	0,83	(0,39, 1,76)		0,83	(0,36, 1,94)
≥ 55g/vecka	500	10	0,90	(0,40, 2,02)		1,03	(0,44, 2,42)
P for trend			0,85			0,88	
P för heterogenitet ⁵ = 0,83							

1 Lokaliserad cancer: T0–2, M0. Avancerad cancer: T3–T4, M0 or T0–4, M1.

2 Spridningen kan överlappa pga avrundning.

3 Cox proportional hazards regression modell justerad för ålder vid diagnos (41–64, 65–69, 70–74, 75–79), kalenderår för diagnos (1989–1991, 1992–1994), energiintag (exkl alkohol, kontinuerlig), längd (kontinuerlig), BMI vid diagnos (kontinuerlig), och rökvanor (aldrig rökt, tidigare rökare, nuvarande rökare, uppgift saknas). Modeller för folat, vitamin B2, vitamin B6, vitamin B12 och metionin justerades dessutom för alkoholvanor (nykterist, <55g/vecka, ≥55 g/vecka).

4 Cox proportional hazards regression modell ytterligare justerad för kliniskt tumörstadium (T0–1, T2, T3, T4/M1), differentieringsgrad (høgt, medelhøgt och lågt differentierad), familjehistoria med prostatacancer hos fader eller bror (ja/nej), och primärbehandling (symptomstyrd behandling, hormonell behandling, prostatektomi, annan).

5 Likelihood ratio test jämförande sambandet (Modell 2) mellan näringsintag och prostatacancerspecifik mortalitet för olika kliniska tumörstadiet.

AVANCERAD PROSTATACANCER VID DIAGNOS (N = 295)¹

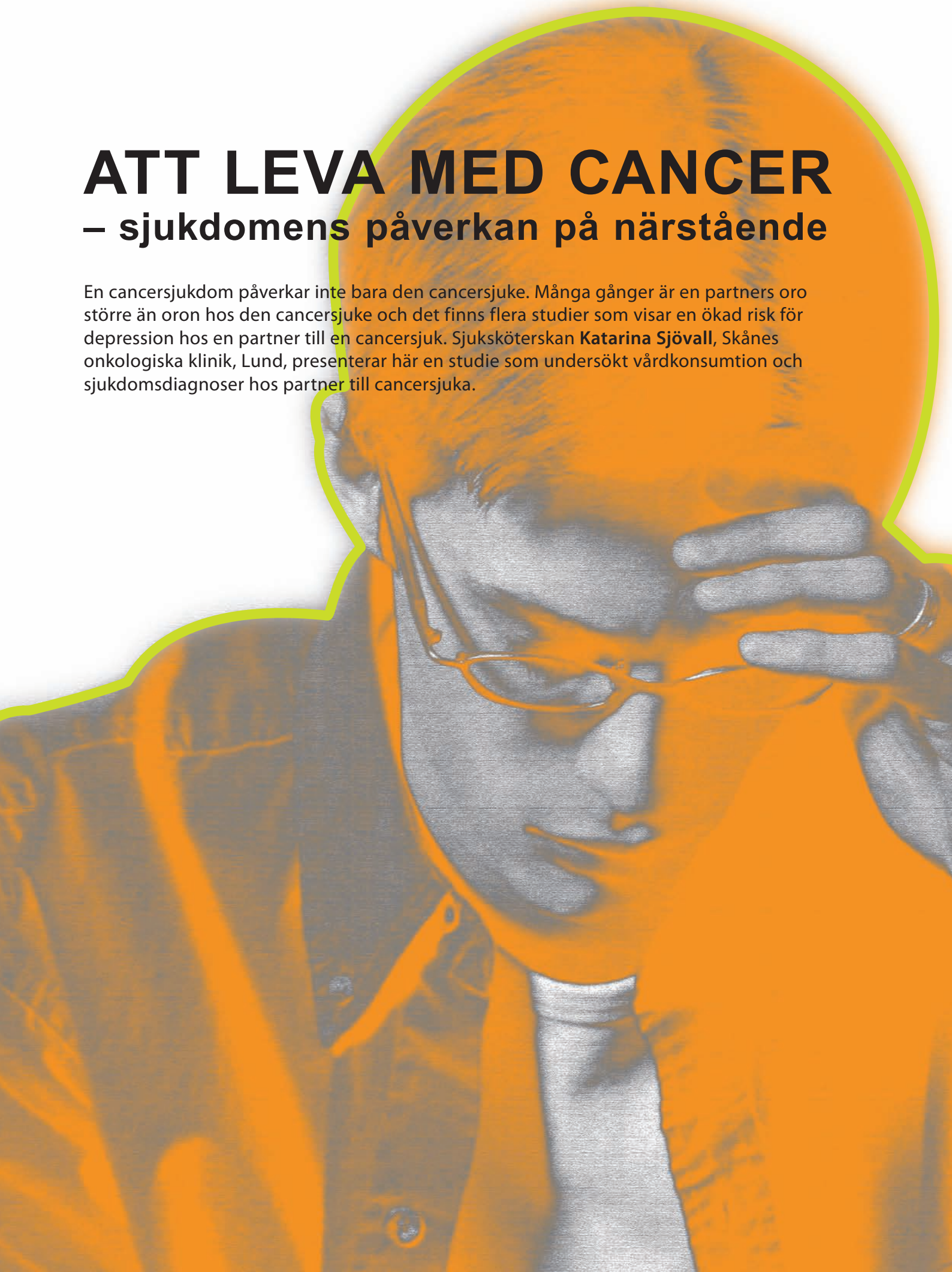
Uppföljning personår	N antal dödsfall i p	Hazard ratio (95 % konfidensintervall)			
		Modell 1 ³		Modell 2 ⁴	
416	39	1,00	referent	1,00	referent
416	50	1,35	(0,85, 2,16)	1,58	(0,97, 2,58)
420	41	0,97	(0,61, 1,54)	1,24	(0,76, 2,02)
481	44	0,92	(0,57, 1,48)	1,04	(0,63, 1,72)
		0,34		0,71	
406	42	1,00	referent	1,00	referent
415	49	1,06	(0,68, 1,66)	1,09	(0,69, 1,73)
425	36	0,88	(0,54, 1,41)	0,67	(0,41, 1,11)
489	47	0,95	(0,61, 1,47)	0,96	(0,60, 1,52)
		0,66		0,58	
479	39	1,00	referent	1,00	referent
333	45	1,65	(1,05, 2,57)	1,59	(1,00, 2,52)
427	43	1,13	(0,71, 1,79)	1,12	(0,69, 1,80)
496	47	0,97	(0,60, 1,56)	1,04	(0,64, 1,72)
		0,58		0,87	
384	44	1,00	referent	1,00	referent
423	47	0,87	(0,56, 1,35)	0,91	(0,58, 1,44)
458	45	0,80	(0,52, 1,25)	0,92	(0,58, 1,45)
469	38	0,69	(0,43, 1,09)	0,74	(0,45, 1,22)
		0,10		0,26	
430	40	1,00	referent	1,00	referent
424	48	1,33	(0,85, 2,09)	1,20	(0,76, 1,89)
43	43	1,27	(0,79, 2,04)	1,20	(0,73, 1,97)
448	43	0,97	(0,61, 1,54)	1,07	(0,67, 1,73)
		0,72		0,82	
861	79	1,00	referent	1,00	referent
430	41	0,96	(0,64, 1,44)	1,07	(0,69, 1,66)
443	54	1,28	(0,87, 1,88)	1,33	(0,87, 2,01)
		0,17		0,17	

Tabell. Risk att dö i prostatacancer för patienter med lokaliserad respektive avancerad prostatacancer med avseende på intag av folat och vitamin B i en kohort av 525 män med prostatacancer i Örebro län, mätt med multivariat hazard ratio (95 procent konfidensintervall).

ATT LEVA MED CANCER

– sjukdomens påverkan på närstående

En cancersjukdom påverkar inte bara den cancersjuka. Många gånger är en partners oro större än oron hos den cancersjuka och det finns flera studier som visar en ökad risk för depression hos en partner till en cancersjuk. Sjuksköterskan **Katarina Sjövall**, Skånes onkologiska klinik, Lund, presenterar här en studie som undersökt vårdkonsumtion och sjukdomsdiagnoser hos partner till cancersjuka.





När någon drabbas av cancer är ofta den sammanlevande partnern den viktigaste källan till stöd, såväl praktiskt som emotionellt. Det emotionella stödet från en partner har visat sig ha en viktig positiv påverkan på den cancersjukes förmåga att hantera sin sjukdomssituation¹.

Betydelsen av praktiskt stöd från närstående ökar i en tid då vi ger allt fler och mer komplicerade behandlingar polikliniskt samtidigt som platser för slutenvård minskar. Många cancersjuka lever med sin sjukdom under väldigt lång tid, och under denna tid påverkas även partnerns livssituation. Tidigare forskning har främst fokuserat på psykosociala konsekvenser, vilken har visat att partnerns oro många gånger kan vara större

än oron hos den cancersjuka². Flera studier har också påvisat en ökad risk för depression hos partner till cancersjuka³. Det saknas däremot kunskap om påverkan på partnerns fysiska hälsa och vilka hälsoekonomiska konsekvenser det eventuellt får.

STUDIER AV REGISTERDATA

Inom Södra sjukvårdsregionen pågår sedan 2006 ett arbete med kartläggning och analys av cancersjukdomar med hjälp av registerdata. Registerstudierna ingår i ett samarbete mellan Onkologiskt centrum/Tumörregistret Södra sjukvårdsregionen och Södra Regionvårdsnämnden. För tidsperioden 2000–2005 har uppgifter om överlevnad, vårdutnyttjande, läkemedel och kostnader

kartlagts⁴. Som en del i detta arbete har även studier genomförts om hur sjukvårdsutnyttjande, sjukdomsmönster och sjukskrivning påverkas för partner till patienter med kolon-, rektal, lung-, bröst- och prostatacancer.

Den första studien med fokus på anhöriga är en registerstudie på populationsnivå med syftet att kartlägga sjukvårdsutnyttjande och sjukdomsdiagnoser hos sammanlevande partner till cancersjuka. Med hjälp av registerdata har sjukvårdsutnyttjande (öppen- och slutenvård), kostnader för sjukvård och antalet diagnoser i sjukvården jämförts för perioden före med perioden efter den cancersjukes diagnos.

Data som använts kommer från Tumörregistret, Befolkningsregistret, PA-

SiS (Patientadministrativt system i Skåne) och Epidemiologiskt centrum vid Socialstyrelsen. Studien baseras på 11 076 partner (det vill säga make/maka eller sambo)⁵.

koloncancer sågs en fördubbling av antalet psykiatriska diagnoser året efter cancerdiagnosen, och hos partner till lungcancersjuka var samma ökning tredubbel. Ökningen av psykiatriska diag-

svårare symtom, och prognosen är betydligt sämre, framförallt för lungcancersjuka. Det är troligt att detta påverkar partnerns sjukvårdskonsumtion och eget sjukdomsmönster, och det ligger i linje med resultat av tidigare forskning, som funnit att ju mer symtom den cancersjuka har desto mer påverkas partnern psykiskt⁶. En annan del av förklaringen kan ligga i partnerns ålder, där bröstcancersjuka partner med lägst medelålder också hade minst påverkan på sjukdomsdiagnoser och sjukvårdsutnyttjande.

Varför män hade en större ökning av sjukvårdskostnaderna än kvinnor finns det dock ingen entydig förklaring till. Tidigare forskning har visat att det finns skillnader mellan hur män och kvinnor påverkas av att partnern drabbas av cancer, men resultaten är motsägelsefulla^{7,8}.

Skillnader ur ett genusperspektiv verkar i detta sammanhang vara komplexa, och genus kan troligtvis inte betraktas som en enskild faktor utan måste ses tillsammans med andra faktorer såsom cancersjukdomens svårighetsgrad, partnerns ålder eller andra kontextuella variabler. Exempelvis kan socioekonomiska faktorer tänkas ha en betydelse, vilket inte har varit möjligt att undersöka i den här studien.

Fokus i studien har varit på konsekvenser för den cancersjukes partner, inga slutsatser kan därför dras om hur andra närstående påverkas. Det sociala nätverket består för många människor av fler personer, och dessa kan vara speciellt viktiga för ensamstående som drabbas av cancer. Nära vänner, barn, föräldrar och syskon kan ha motsvarande betydelse. De kan troligtvis påverkas på ett liknande sätt, men det återstår att undersöka.

FORTSATT FORSKNING

Det pågår även studier på individnivå, studier som undersöker cancersjukdomens konsekvenser för den dagliga livssituationen både hos cancersjuka och hos deras sammanlevande partner. En pågående studie fokuserar på cancersjuka med avancerad kolorektal cancer och deras partner, och den dagliga påverkan av sjukdom och behandling. En annan studie undersöker longitudinellt hur det är att leva med avancerad bröstcancer för kvinnan och hennes partner.

"Det emotionella stödet från en partner har visat sig ha en viktig positiv påverkan på den cancersjukes förmåga att hantera sin sjukdomssituation."

Resultatet visar att partner till cancerpatienter hade ett ökat sjukvårdsutnyttjande upp till två år efter cancerpatientens diagnos jämfört med tiden före, och att den totala vårdkostnaden ökade. Slutenvårdskonsumtionen ökade mer än konsumtionen av öppenvård, som var väsentligen oförändrad. Både antalet vårdtillfällen och antalet vård dagar ökade. Framförallt var det partner till patienter med koloncancer, lungcancer och prostatacancer som hade en signifikant ökning av sjukvårdskonsumtionen⁹.

Sjukvårdskostnaderna studerades under fyra år, med start två år före den cancersjukes diagnos och fram till två år efter. Från tiden för diagnos ökade sjukvårdskostnaderna mer än den allmänna kostnadsutvecklingen (jämförelse med konsumentprisindex). Kostnadsökningen var speciellt tydlig i gruppen med partner till kolon- och lungcancerpatienter. I jämförelse med normalbefolkningen, standardiserat för kön, ålder och civilstatus, hade manliga partner en större ökning av sjukvårdskostnaderna i jämförelse med kvinnliga partner. Ökningen var allra störst och tydligast i gruppen med yngre män mellan 25 och 64 år gamla.

SJUKDOMSDIAGNOSER HOS PARTNER

Antalet diagnoser ökade hos den studerade populationen med 24 procent året efter den cancersjukes diagnos. Psykiska sjukdomar är den diagnos som ökar mest. Hos anhöriga till patienter med

noser fortsatte även under det andra året för hela den studerade populationen.

Även andra sjukdomsdiagnoser ökade. Gastrointestinala sjukdomar, respiratoriska och cirkulatoriska sjukdomar samt muskel- och skelettsjukdomar ökade med cirka 25 procent. De så kallade Z-diagnoserna (ICD-10), det vill säga diagnoser definierade som faktorer av betydelse för hälsotillståndet och för kontakter med sjukvården, ökade med 30 procent.

Sammanfattningsvis visade resultatet att sjukvårdsutnyttjande och därmed även sjukvårdskostnader ökade för partner till cancersjuka. Psykiatriska sjukdomar var de diagnoser som ökade mest, men även flera andra sjukdomsdiagnoser ökade. Studien är den första i sitt slag som på populationsnivå studerar hälsoekonomiska konsekvenser för cancersjukas närstående.

Skillnader i resultatet mellan de olika diagnosgrupperna kan framförallt relateras till vilken cancersjukdom den cancersjuka har. Att partner till kolorektal- och lungcancersjuka enligt resultatet påverkas mer än partner till bröst- och prostatacancersjuka kan sannolikt förklaras med cancersjukdomens svårighetsgrad och prognos. Många som diagnostiseras med bröst- eller prostatacancer har få eller inga symtom av sin sjukdom och prognosen är för de allra flesta väldigt god.

De som diagnostiseras med kolorektal- eller lungcancer har ofta mer och

I den fortsatta forskningen på populationsnivå används även data från Försäkringskassan. Analys pågår av sjuk-skrivningsmönster både hos cancersjuka och hos deras partner. Även här jämförs tiden efter cancerdiagnosen med hur det var före. Framöver planeras en studie som kommer att undersöka partnerns betydelse för den cancersjuka, genom att jämföra överlevnad hos cancersjuka som lever med en partner med överlevnad hos ensamlevande cancersjuka.

Slutsatsen så här långt kan sammanfattas med att fokus på partnerns situation är av betydelse både ur ett hälso-ekonomiskt och ur ett individuellt perspektiv. Vi behöver bli bättre på att uppmärksamma närstående, både beträffande deras betydelse för den cancersjuka och beträffande deras egna behov genom hela vårdkedjan. Från diagnos till palliativ vård, kan den cancersjuka och den närstående passera genom många olika vårdinrättningar och vårdformer. Stödet till närstående ser väldigt olika ut, från ingenting alls till ett väl utvecklat stöd. Skillnader finns både geografiskt men även mellan olika delar i vårdkedjan.

Inom den palliativa vården är stöd till närstående ofta väl utvecklat. I tidigare delar av vårdkedjan kan det se väldigt olika ut. På flera specialistvårdskliniker finns psykosociala enheter som erbjuder psykosocialt stöd till närstående. I kärva ekonomiska tider är det tyvärr dessa resurser som prioriteras bort. Det är inte heller överallt där cancerpatienter vårdas som det erbjuds något stöd för närstående överhuvudtaget.

Vi behöver utveckla kunskapen om hur det dagliga livet påverkas, vilken typ av stöd som behövs och hur vi kan identifiera de individer som är i störst behov av stöd. För många är maken/ma-

”Hos anhöriga till patienter med kolon-cancer sågs en fördubbling av antalet psykiatriska diagnoser året efter cancerdiagnosen.”

kan eller sambon den som står den cancersjuka närmast, och är därför ett viktigt stöd såväl känslomässigt som praktiskt. Stödet från närstående kan vara avgörande för hur den cancersjuka klarar av en krävande behandling. Det är därför viktigt att utveckla interventionsforskning med syfte att stödja såväl den cancersjuka som dennes närstående.

FORSKNINGSGRUPP

Håkan Olsson, Barbro Gunnars, Bibbi Thomé, Thor Lithman, Dennis Noreen, Bo Attner och Katarina Sjövall.

Referenser

1. Hodgkinson K, Butow P, Hunt GE, et al: Life after cancer: Couples and partners psychological adjustment and supportive care needs. *Supp Care Cancer* 2007; 15: 405–415.
2. Eton DT, Lepore SJ, Helgeson VS: Psychological distress in spouses of men treated for early-stage prostate carcinoma. *Cancer* 2005; 103(11): 2412–2418
3. Braun M, Mikulincer M, Rydall A, et al: Hidden morbidity in cancer: spouse caregivers. *J Clin Oncol* 2007; 25:4829–4834.
4. Attner B, Lithman T, Noreen D, Olsson H: Registerstudie av cancersjukdomar i Södra sjukvårdsregionen – Rapport 2007-09-12. Södra sjukvårdsregionen 2007.
5. Sjövall K., Attner B., Lithman T., Noreen D., Gunnars B., Thomé B., Olsson H. Is the health of the partner affected by tumour disease in the wife or husband? – A population based register study of cancer in Sweden. *J Clin Oncol* 2009; 4781–4786. First published on Aug 31 2009; 10.1200/JCO.2008.21.6788.
6. Lewis FM, Fletcher KA, Cochrane BB, et al: Predictors of depressed mood in spouses of women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26:1289–1295.
7. Rhee YS, Yun YS, Park S, et al: Depression in family caregivers of cancer patients: The feeling of burden as a predictor of depression. *J Clin Oncol* 2008; 26:5890–5895.
8. Goldzweig G., Hubert A., Walach N., et al: Gender and psychological distress among middle- and older-aged colorectal patients and their spouses: An unexpected outcome. *Crit Rev Oncol/Hematol* 2009; 70: 71–82

KATARINA SJÖVALL, SJUKSKÖTERSKA OCH DOKTORAND, FOUU-LEDARE VID SKÅNES ONKOLOGISKA KLINIK
KATARINA.SJOVALL@SKANE.SE





Bröstcancer hos äldre är vanligt och blir allt vanligare. De som drabbas har en relativt sett sämre överlevnad, vilket delvis kan förklaras av diagnos i senare stadium. Den andra, inte oväsentliga förklaringen, är suboptimal behandling. Men med en adekvat diagnostik och behandling kan äldres överlevnad i bröstcancer förbättras. Det skriver biträdande överläkaren **Irma Fredriksson**, Bröstcentrum, Karolinska universitetssjukhuset

Överlevnaden för äldre med **BRÖSTCANCER** kan förbättras

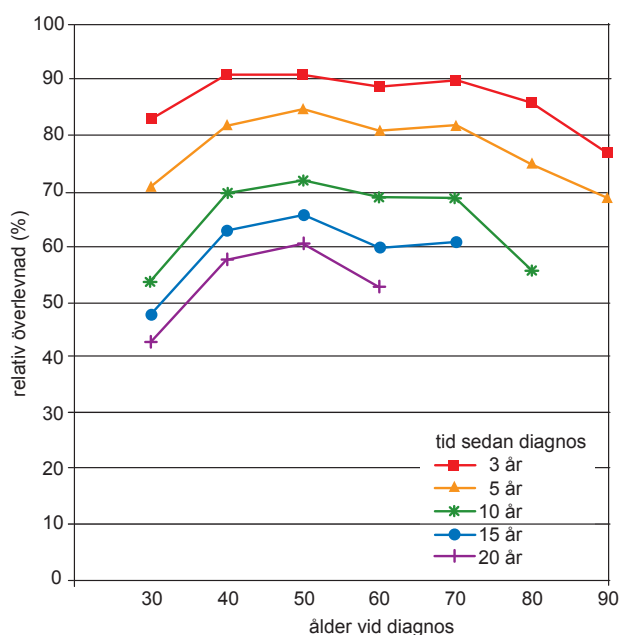
Hälften av alla som insjuknar i bröstcancer är över 65 år gamla. En fjärdedel är över 75 år. Och med den dramatiskt ökande andelen äldre i befolkningen blir även andelen äldre bröstcancersjuka allt större. På 25 år beräknas andelen individer över 65 år öka med 50 procent och andelen över 80 år bli dubbelt så stor.

Risken för bröstcancerdöd ökar med ökande ålder, och den lägsta relativa överlevnaden ses hos de allra äldsta (figur 1).

Att den totala mortaliteten i bröstcancer har minskat under de senaste 20 åren vet vi, men detta gäller inte i alla åldersgrupper. För kvinnor över 80, och för kvinnor över 70 med östrogenreceptornegativ sjukdom, ses ingen förbättrad överlevnad². Vid EUROCaRE:s (european cancer registry-based study on survival and care of cancer patients) jämförelse av femårsöverlevnaden för äldre bröstcancerdrabbade i de olika europeiska länderna såg man att Sverige har den bästa överlevnaden för kvinnor 65–74 år (86 procent), men ligger sämre till för kvinnorna över 75 år (72 procent).

Inget annat europeiskt land har så stor skillnad i överlevnad mellan ”yngre äldre” och ”äldre äldre” som Sverige (tabell 1, se nästa sida). Och då mortaliteten över tid minskar mer för yngre kvinnor, blir skillnaden i överlevnad mellan yngre och äldre allt större (figur 2, se nästa sida)³.

RELATIV ÖVERLEVAD EFTER ÅLDER VID DIAGNOS



Figur 1. Oavsett uppföljningstid är den relativa överlevnaden bäst för kvinnor som får bröstcancer vid 40 till 50 års ålder. Den lägsta relativa överlevnaden ses hos de allra äldsta och de allra yngsta. Källa: Louwman et al, Eur J Ca, 2007.

DIAGNOS I SENARE STADIER

Trots att gynnsamma tumörkaraktistika blir vanligare med ökande ålder har alltså äldre en relativt sämre överlevnad. Tumörer hos kvinnor över 65 år något oftare östrogenreceptorpositiva, lågproliferativa, HER2-negativa och har lägre

grad av vaskulär invasion än tumörer hos yngre kvinnor. Men att äldre kvinnor tumörer är ”ofarliga” är en missuppfattning! En inte obetydlig andel av äldre kvinnors tumörer har prognostiskt ogynnsamma karakteristika. Hos kvinnor över 70 är 20 procent av tumörerna

RELATIV FEMÅRSÖVERLEVAD FÖR PATIENTER DIAGNOSTICERADE 1990–94

LAND	65–74 ÅR		75–99 ÅR	
	ANTAL (N)	ÖVERLEVAD (%)	ANTAL (N)	ÖVERLEVAD (%)
Österrike	395	75	354	73
Tjeckien	400	65	237	57
Danmark	3225	73	151	66
England	19,532	72	20,781	60
Estland	466	62	303	58
Finland	2301	80	2213	71
Frankrike ^a	1338	82	1178	70
Tyskland	750	79	623	74
Island	77	75	94	80
Italien ^b	6275	81	5256	73
Malta ^c	89	74	60	64
Nederländerna ^a	2244	78	1963	72
Norge	2102	80	3481	72
Polen	962	62	629	56
Portugal ^d	285	73	184	74
Skottland	2803	69	3045	60
Slovakien	1380	61	796	50
Slovenien	766	66	504	59
Spanien ^b	2426	76	1632	77
Sverige	5989	86	5620	72
Schweiz ^a	417	81	471	67
Wales	2064	68	2409	52
Totalt	56,286	76	53,984	69

a Ej nationellt täckande data före 1994

b Ej nationellt täckande data

c Data från 1993–1994 redovisas

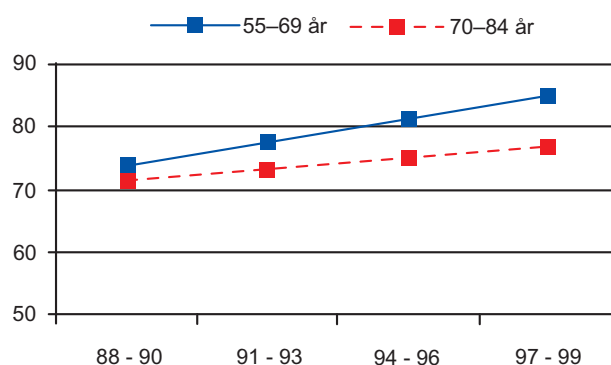
d Data från 1991–1993 redovisas

e Endast Amsterdam och Södra regionen

Tabell 1. Europeisk jämförelse av relativ femårsöverlevnad för äldre bröstcancerdrabbade. För kvinnor 65–74 år har Sverige den högsta relativa överlevnaden. För kvinnor över 75 år är den relativa överlevnaden sämre. Inget annat land har så stor skillnad i relativ överlevnad mellan "yngre äldre" och "äldre äldre" som Sverige.

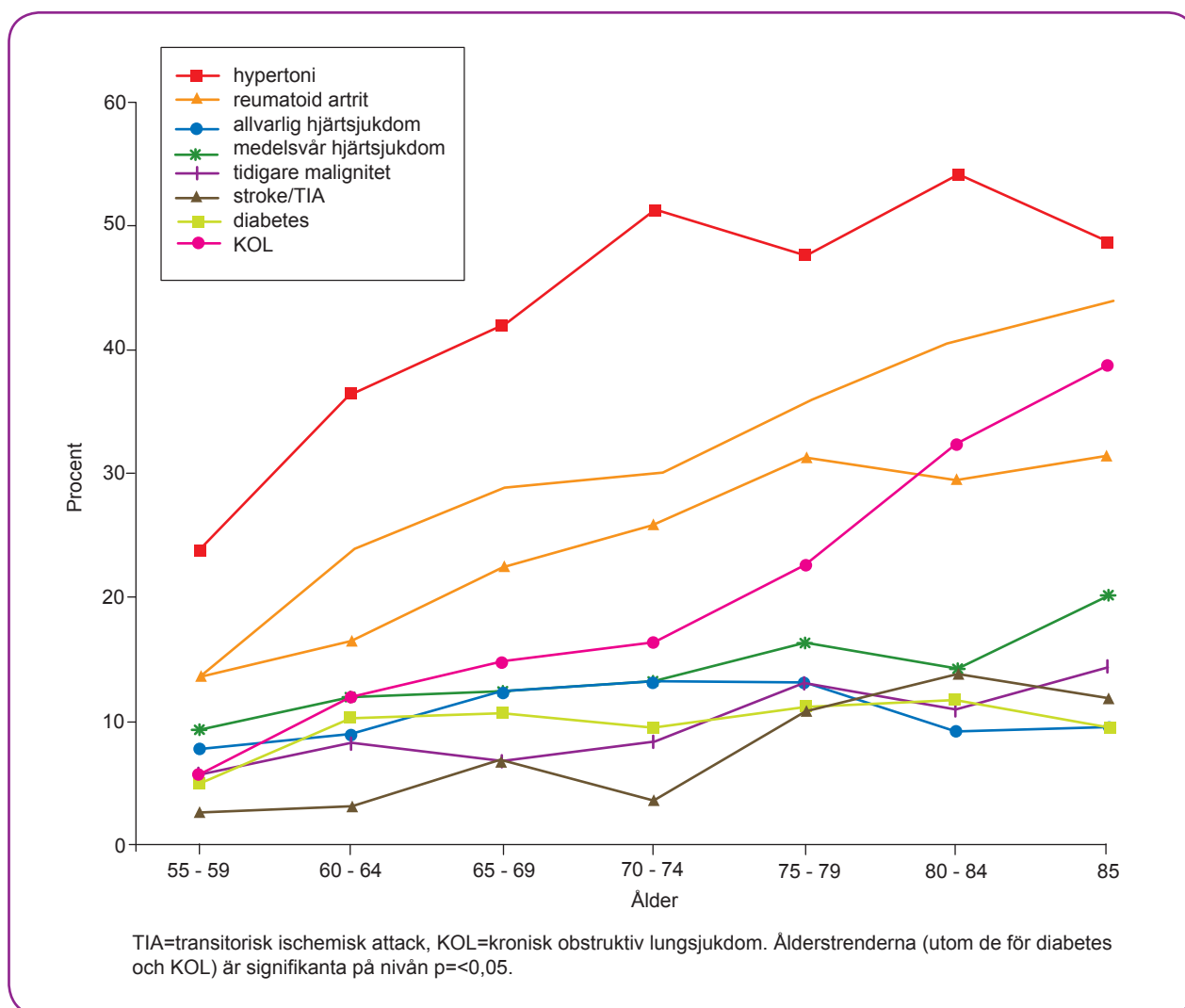
Källa: Louwman et al, Eur J Ca, 2007.

TRENDER RELATIV ÖVERLEVAD I BRÖSTCANCER I EUROPA MED AVSEENDE PÅ ÅLDER VID DIAGNOS



Figur 2. Den relativa femårsöverlevnaden i bröstcancer i Europa har förbättrats över tiden, men förbättringen är mindre uttalad för kvinnor 70–84 år jämfört med kvinnor 55–69 år. Skillnaderna i relativ överlevnad mellan grupperna ökar således över tiden. Källa: Quaglia et al, Eur J Ca 2009.

FÖREKOMST AV ALLVARLIG KOMORBIDITET; ÅLDERSTRENDER



Figur 3. Förekomsten av annan sjuklighet ökar med ökande ålder. Vid 70 års ålder har mer än 50 procent minst en annan allvarlig sjukdom vid bröstcancerdiagnos.

Källa: Yancik et al, JAMA, 2001.

ER-negativa (och ytterligare 19 procent ER-positiva men PgR-negativa), 7 procent HER2-positiva, 20 procent högp proliferativa (Ki-67-värde över 25 procent) och nära 30 procent har Elstongrad III.

En viktig förklaring till den sämre överlevnaden för äldre är att de äldre kvinnornas tumörer diagnostiseras i senare stadier än hos yngre kvinnor. De äldsta kvinnorna kallas inte till hälso-kontrollmammografi och allmänheten känner inte till att bröstcancer är en så pass vanlig sjukdom även i hög ålder. Äldre självundersöker sina bröst mer sällan med ökande ålder. En del äldre kvinnor tycker att de är för gamla för behandling. De väntar med att söka för sina symptom och kommer till behand-

ling först när tumörerna nått ett avancerat stadium.

Suboptimal behandling är den andra viktiga förklaringen till den relativt sett höga mortaliteten i bröstcancer hos äldre. Det finns ett massivt vetenskapligt underlag av studier från hela världen som visar att äldre kvinnor i många fall får en inadekvat behandling under hela vårdkedjan från diagnos till behandling av metastaserande sjukdom.

En svensk studie baserad på det regionala bröstcancerregistret i Uppsala-Örebroregionen publicerades 2006(4). Den visar att äldre kvinnor genomgår mindre omfattande diagnostik, oftare opereras med mastektomi, opereras med mindre omfattande axillkirurgi och att

de mindre ofta får radioterapi och kemo-terapi än yngre kvinnor med tumörer i jämförbart stadium. Studien visar en statistiskt säkerställd överdödlighet i bröstcancer för kvinnor 70–84 år jämfört med kvinnor 50–69 år – en överdödlighet som försvinner då analyserna korregerades för diagnosår, stadium och given behandling⁴.

Med en adekvat diagnostik och behandling kan äldres överlevnad i bröstcancer förbättras!

VARFÖR UNDERBEHANDLAS ÄLDRE?

Möjliga orsaker till suboptimal behandling av äldre kan vara:

- Brist på data från randomiserade studier i denna åldersgrupp.

- Osäkerhet om behandlingsvinst kontra tolerans för/ toxicitet av behandling.
- Osäkerhet om hur behandlingen påverkar andra sjukdomar (komorbiditet).
- Rädsla för läkemedelsinteraktioner.
- Osäkerhet om en patients kvarvarande förväntade livslängd.
- Brist på kunskap om äldre kvinnors behandlingspreferenser.

Trots att hälften av kvinnorna som drabbas av bröstcancer är över 65 år utgör de bara 9 procent av dem som inkluderas i kliniska prövningar. Med stigande ålder inkluderas allt färre. Av de cancerpatienter som är 75 år eller äldre inkluderas bara 0,5 procent i studier. Resultaten från studier på medelålders får därför extrapoleras till äldregruppen. Om behandlingsvinster hos äldre inte är klarlagda är det uppenbart mer naturligt att avstå från behandling, av rädsla för att göra mer skada än nytta med sin behandling.

Få av oss doktorer är helt uppdaterade i våra kunskaper om kvarvarande förväntad livslängd i olika åldrar. Stor individuell variation föreligger också inom varje åldersgrupp, även om variationen minskar med ökande ålder. Enligt 2009 års data från Statistiska centralbyrån är den förväntade kvarvarande livslängden för kvinnor vid 65 års ålder i median 21 år, vid 70 års ålder 17 år, vid 75 års ålder 13 år, vid 80 års ålder 9 år och vid 85 års ålder 6 år.

Att äldre behandlas annorlunda kan ibland vara medicinskt motiverat. Komorbiditet i form av hjärtsjukdom, kronisk obstruktiv lungsjukdom, diabetes, hypertoni eller ledbesvär föreligger hos cirka 50 procent av de äldre kvinnorna vid 70 års ålder. Antalet komorbida åkommor ökar med ökande ålder (figur 3). Men de studier som gjorts visar att komorbiditet endast marginellt, eller inte alls, påverkar val av behandling. Många studier påvisar att subjektiva bedömningsgrunder och personliga preferenser hos patienter, anhöriga och behandlande läkare till stor del styr valet av behandling av de äldre. Och den behandlingen skiljer sig inte obetydligt från behandlingsriktlinjerna.

BÄTTRE "BREAST AWARENESS"

Förbättrad överlevnad kan vi nå genom

att verka på två plan – mot tidigare diagnosik och mot en bättre behandling. Vi behöver förbättra allmänhetens kännedom om att bröstcancer är en vanlig sjukdom även i hög ålder. Med en bättre "breast awareness" i äldre-populationen, och en god kunskap om att behandling av bröstcancer är något man klarar även i hög ålder bör vi kunna få tumörerna till diagnos i tidigare skede. Vi bör verka för att Socialstyrelsens rekommendationer om mammografiscreening till och med 74 års ålder efterlevs i hela Sverige.

Vi måste inkludera äldre i de studier vi driver. Och vi måste initiera studier på äldres behandling mer specifikt! Vidare måste vi slopa alla åldersgränser i vårdprogram och behandlingsriktlinjer! Kronologisk ålder bör inte ligga till grund för behandlingsrekommendationer, vilka i stället bör styras av tumördata, biologisk ålder och förekomst av komorbiditet.

De i dag gällande Nationella riktlinjerna för behandling av bröstcancer omfattar behandling av bröstcancerpatienter i alla åldrar. Inom kort kommer ett kapitel om äldre och bröstcancerbehandling som ett tillägg till Svenska bröstcancergruppens nationella riktlinjer. För de äldre har behandlingsrekommendationerna en något lägre evidens, men inte i något väsentligt bör behandlingen för äldre skilja från den som erbjuds de yngre.

Ge friska äldre standardbehandling!

BÄTTRE UTREDNING OCH OPERATION

Utredning av misstänkt bröstcancer hos äldre bör utföras enligt samma principer som gäller för yngre och medelålders kvinnor – med klinisk undersökning, mammografi och biopsi. Målet med utredningen ska vara att ställa en klar diagnos. Vikten av en klar preoperativ diagnos är snarast större för en äldre kvinna för att minimera antalet kirurgiska ingrepp.

Bröstkirurgi är generellt förenat med en låg risk för morbiditet och mortalitet. Åldern i sig innebär inte ökad risk – en frisk äldre kvinna har en lika låg risk som en yngre kvinna. Förekomst av komorbiditet påverkar däremot den perioperativa risken, men de allra flesta äldre kan med moderna anestesilogiska metoder genomgå bröstkirurgi med få perioperativa komplikationer.

Precis som hos yngre kvinnor ska målet med kirurgin vara att åstadkomma god lokal tumörkontroll. Man bör inte kompromissa med radikaliteten i tron att man genom detta ger en skonsammare behandling eller att äldre kvinnor inte har nytta av radikal kirurgi på grund av sin ålder. De allra flesta lokalrecidiven kommer inom tre år från primäroperationen, och även 90-åriga kvinnor har i median en längre förväntad överlevnad än så. Betydelsen av ett adekvat kirurgiskt ingrepp är snarast större för äldre kvinnor eftersom färre alternativ för postoperativ behandling står till buds.

De stora randomiserade studierna om bröstbevarande kirurgi och mastektomi inkluderade inga kvinnor över 70 års ålder. Det finns dock kompletterande randomiserade studier på den äldre åldersgruppen som bekräftar att resultaten är tillämpliga även här. Jämfört med mastektomi ger bröstbevarande kirurgi en lika god överlevnad och en bättre livskvalitet. Hos kvinnor över 70 år, precis som hos yngre kvinnor, är mastektomi associerat med mer armpproblem och en försämrad kroppsuppfattning än bröstbevarande kirurgi.

Kosmetik kan vara av mindre betydelse med ökande ålder, men en majoritet av de äldre föredrar bröstbevarande kirurgi trots behovet av postoperativ strålbehandling. Ett bröstbevarande ingrepp bör således vara standardingreppet hos kvinnor utan allvarlig komorbiditet, på samma indikationer som hos yngre och medelålders kvinnor. Vid allvarlig komorbiditet och där kvinnan själv inte anser att en bröstförlust har någon betydelse för livskvaliteten, är mastektomi ett bättre alternativ för att om möjligt kunna avstå från strålbehandling.

AXILLSTATUS KAN PÅVERKA

Vid operationen är det viktigt att fastställa axillstatus. Axillstatus kan påverka den postoperativa onkologiska behandlingen både vad gäller strålbehandling och adjuvant systemisk behandling. Målet med armhåleingreppet är en adekvat diagnostik och en så god lokal tumörkontroll som möjligt. Man har diskuterat om axillingrepp alltid är nödvändigt, i synnerhet för äldre kvinnor med hormonreceptorpositiv, kliniskt körtelnegativ sjukdom och reducerad förväntad överlevnad.

Sedan införandet av sentinel node-tekniken behöver dock vinsterna med ett axillaringrepp sällan ifrågasättas. Sentinel node-biopsi kan utföras på samma indikationer som för yngre och medelålders kvinnor. Studier visar att sentinel node-biopsi hos äldre ger tilläggsinformation som signifikant påverkar beslutet om onkologisk efterbehandling. Med tanke på den långa förväntade överlevnaden även i hög ålder bör en axillarytymning utföras vid känd metastaserings/ positiv sentinel node för att uppnå en så god lokal tumörkontroll så möjligt.

Primär endokrin behandling utan efterföljande kirurgi bör endast vara ett alternativ då multidisciplinär konferens bedömt patienten som icke operabel. Sex olika randomiserade studier och en metaanalys av primär tamoxifenbehandling jämfört med kirurgi visar att tamoxifenbehandling enbart ger en sämre lokal kontroll, men inte någon statistiskt signifikant försämrad överlevnad.

Cirka 80 procent av patienterna svarar initialt på primär tamoxifenbehandling men responsen kvarstår i medel endast i 1,5–2 år. Vid progress krävs behandling med kirurgi alternativt strålbehandling för att uppnå lokal kontroll, och detta i ett senare och mer avancerat stadium av sjukdom och i en högre ålder. Studier på aromatishämmare utan efterföljande kirurgi saknas helt.

STRÅL- OCH ENDOKRIN BEHANDLING

I alla åldrar minskar postoperativ strålbehandling den relativa risken för lokalt återfall med två tredjedelar – både efter mastektomi och efter bröstbevarande kirurgi. Risken för lokalrecidiv efter bröstbevarande kirurgi minskar med ökande ålder, och därmed också den absoluta vinsten av strålbehandling.

Inom ramen för randomiserade studier har man avstått från strålbehandling i väldefinierade patientgrupper med extra låg risk för lokalrecidiv. Med endokrin terapi har man sett en låg incidens av lokalrecidiv även utan strålbehandling, men given strålbehandling

har dock alltid inneburit en vinst.

Äldre förefaller tolerera strålbehandling lika bra som yngre, utan ökad risk för hudkomplikationer och utan fler behandlingsavbrott. Värdet av strålbehandlingen måste dock alltid ställas mot potentiella bieffekter på hjärta och kärl. Med moderna strålbehandlingstekniker visar studier ingen ökad risk för kardiovaskulär sjuklighet och död, men långtidsuppföljning saknas.

Eftersom 80 procent av äldre med bröstcancer har en hormonreceptorpositiv sjukdom är endokrin behandling basen i den postoperativa systemiska terapin. De goda effekterna av postoperativ endokrin behandling är väl dokumenterad även för äldre kvinnor. Effekten av endokrin behandling är oberoende av ålder. Med ökande ålder och därmed ökande förekomst av komorbiditet bör biverkningspanorama och läkemedelsinteraktioner spela en allt större roll vid preparatval.

DOKUMENTATION AV KEMOTERAPI

Dokumentationen för att kemoterapi ger en behandlingsvinst i hög ålder är bristfällig. Risken för allvarliga biverkningar på bland annat hjärta och benmärg ökar med stigande ålder och måste vägas mot den individuella risken för återfall. Men tillgängliga studier antyder att äldre kvinnor med gott allmäntillstånd och utan komplicerande sjuklighet i regel tolererar postoperativ kemoterapi lika bra som yngre^{6,7}.

Eftersom de flesta äldre har en hormonreceptorpositiv lymfkörtelnegativ sjukdom behöver inte kemoterapi bli aktuell. Kemoterapi bör dock noggrant övervägas för friska äldre kvinnor med hormonreceptornegativ, eller hormonreceptorpositiv lymfkörtelpositiv bröstcancer. I dessa grupper kan man förvänta sig en förhållandevis likartad reduktion av recidivrisken som hos en yngre kvinna^{8,9}.

Postoperativ behandling med trastuzumab som tillägg till kemoterapi saknar dokumentation för kvinnor över 70 års ålder. Ingen av de randomiserade stu-

dierna har redovisat data från subgruppsanalyser baserade på ålder. Det finns inte några medicinska skäl att tro att effekten av behandling skulle skilja mellan åldersgrupper, varför äldre kvinnor med gott allmäntillstånd och utan komplicerande sjuklighet kan behandlas på samma indikationer som yngre kvinnor. Vid behandling av äldre måste hänsyn tas till den ökade risken för hjärttoxicitet.

Referenser

1. Louwman, W.J., et al., Clinical epidemiology of breast cancer in the elderly. *Eur J Cancer*, 2007. 43(15): p. 2242-52.
2. Jatoi, I., et al., Breast cancer mortality trends in the United States according to estrogen receptor status and age at diagnosis. *J Clin Oncol*, 2007. 25(13): p. 1683-90.
3. Quaglia, A., et al., The cancer survival gap between elderly and middle-aged patients in Europe is widening. *Eur J Cancer*, 2009. 45(6): p. 1006-16.
4. Eaker, S., et al., Differences in management of older women influence breast cancer survival: results from a population-based database in Sweden. *PLoS Med*, 2006. 3(3): p. e25.
5. Yancik, R., et al., Effect of age and comorbidity in postmenopausal breast cancer patients aged 55 years and older. *JAMA*, 2001. 285(7): p. 885-92.
6. Balducci, L. and M.B. Corcoran, Anti-neoplastic chemotherapy of the older cancer patient. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2000. 14(1): p. 193-212, x-xi.
7. Ibrahim, N.K., et al., Doxorubicin-based adjuvant chemotherapy in elderly breast cancer patients: the M.D. Anderson experience, with long-term follow-up. *Ann Oncol*, 2000. 11(12): p. 1597-601.
8. Elkin, E.B., et al., Adjuvant chemotherapy and survival in older women with hormone receptor-negative breast cancer: assessing outcome in a population-based, observational cohort. *J Clin Oncol*, 2006. 24(18): p. 2757-64.
9. Giordano, S.H., et al., Use and outcomes of adjuvant chemotherapy in older women with breast cancer. *J Clin Oncol*, 2006. 24(18): p. 2750-6.



Mjukdelstumörer innefattar ett hundratal olika benigna och maligna mesenkymala tumörer, sarkom, men även tumörlika reaktiva förändringar. Multidiagnostisk metodik är därför av avgörande betydelse, vilket ofta kräver samspel mellan histopatologisk, cytogenetisk och molekylärgenetisk analys. Här skriver cytogenetiker **Helene Sjögren**, specialistläkare **Magnus Hansson** och docent **Fredrik Enlund**, Sahlgrenska universitetssjukhuset i Göteborg, att denna multidiagnostik tillsammans med den kliniska erfarenheten har lett till en ökad diagnostisk precision och till att tidigare svårdiagnostiserade tumörer nu kan karakteriseras.

Sarkom utgår från stödjevävnad som är den dominerande komponenten i människans kropp. Stödjevävnad utvecklas från mesodermet, det mellersta av de tre groddbladen i embryot, och är sålunda detsamma som mesenkymal vävnad, som till exempel bindväv, muskler, nerver, kärl, brosk och ben.

Många av våra vanligaste benigna tumörer, som leiomyom, lipom och hemangiom, utgår från dessa vävnader. Anmärkningsvärt är att sarkom, det vill säga maligna mesenkymala tumörer, är förhållandevis ovanliga hos vuxna individer och att de står för endast 1–2 procent av alla maligna tumörer. Motsvarande siffror hos barn är hela 8–10 procent.

Dessa tumörer drabbar växande individer, barn, tonåringar och unga vuxna, i klart högre omfattning än vuxna. Tydliga exempel på detta är bentumörerna osteosarkom och Ewings sarkom, som är högggradigt maligna tumörer och som också huvudsakligen drabbar barn och tonåringar.

Mesenkymala tumörer, som innefattar såväl benigna mjukdelstumörer som sarkom, uppvisar inbördes stor variation avseende morfologi, differentiering, bio-

logiskt beteende och prognos. Inom gruppen sarkom finns ett femtiotal histologiskt avgränsbara huvudentiteter¹, men flera hundra typer av benigna tumörer och reaktiva tillstånd. Därför är diagnostiken av dessa tumörer svår, även efter multidiagnostisk metodik, som inkluderar patologi, radiologi och kliniska data.

STORT BEHOV AV SPECIALISERING

Vikten av korrekt diagnos och subklassificering ökar också av att behandlingsstrategierna successivt särskiljs. Den stora heterogeniteten inom tumörgruppen gör också flertalet individuella tumörformer sällsynta, vilket kan exemplifieras av följande incidenstal (totalt antal fall per år i Sverige): Wilms tumör 10–15, neuroblastom 15–19, Ewings sarkom 10–16, synoviala sarkom 15–20, osteosarkom 17–25 och rabdomyosarkom 7–12².

Sammantaget har detta lett till ett stort behov av högggradig specialisering, varför man i dag har lokaliserat vården av dessa patienter huvudsakligen till de stora regionsjukhusen Sahlgrenska universitetssjukhuset, Karolinska universitetssjukhuset, Skånes universitetssjuk-

hus i Lund och Norrlands universitetssjukhus. För att kunna uppnå korrekt diagnos och rätt behandlingsstrategi och för att utbyta information sker kontinuerligt kliniska ronder med flera olika specialiteter representerade: patologi, onkologi, radiologi, barnkirurgi, kirurgi och tumör-ortopedi.

Förutom de tumörer som på rent morfologiska grunder kan särskiljas finns ett stort antal mjukdelstumörer som, för att säkert kunna klassificeras, även måste karakteriseras med hjälp av ett flertal immunofenotypiska markörer som är specifika för respektive tumör-entiteter.

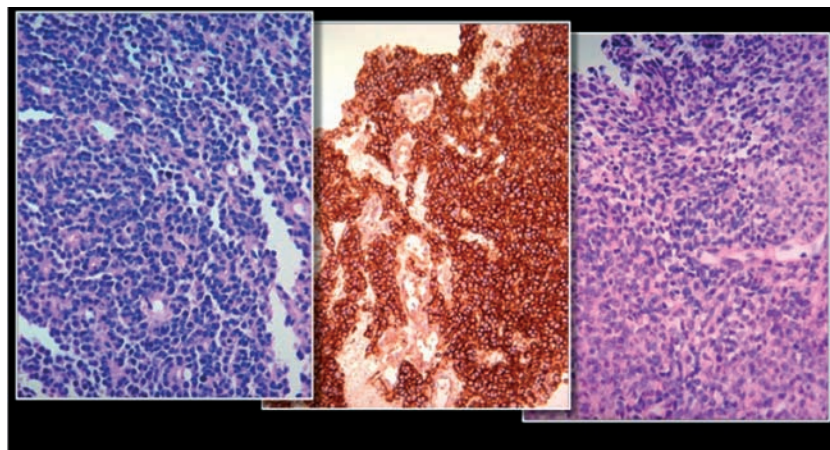
Ett typexempel på sådana tumörer är de småcelliga, rundcelliga maligna tumörerna hos barn som innefattar inte bara sarkom utan även epiteliäla tumörer och lymfoproliferativa tillstånd, som lymfom, neuroblastom, Wilms tumör, rabdomyosarkom, Ewings sarkom, desmoplastisk småcellig rundcellstumör och vissa typer av synoviala sarkom (figur 1).

För att säkert kunna klassificera dessa tumörer korrekt är man i behov av en stor panel av olika mer eller mindre tumorspecifika antikroppar. Trots till-

An anatomical illustration of a human back and arms, rendered in a translucent, purple-tinted style. The figure is centered, showing the musculature and skeletal structure of the back, shoulders, and arms. The hands are shown in a skeletal, metallic-looking form. The background is a light red/pink color with faint, circular diagrams and molecular structures, suggesting a medical or scientific theme.

Sarkom karakteriseras i ett multidiagnostiskt samspel

EXEMPEL PÅ FALL FÖR MOLEKYLÄR-PATOLOGISK DIAGNOSTIK



Figur 1. Två exempel på småcellig, rundcellig malign tumör, med uttalad immunohistokemisk reaktion mot CD99 (mittenbilden). Till vänster Ewings sarkom och till höger lågt differentierat monofasiskt synovialt sarkom. I dessa fall är möjligheten med moleky-lär-patologisk diagnostik av essentiell vikt.

gången till alla dessa viktiga antikrop-par kvarstår ibland en liten grupp av morfologiskt anaplastiska tumörer som inte med säkerhet kan särskiljas på grundval av endast morfologi och immunofenotyp.

Av de småcelliga, rundcelliga maligna tumörerna uppvisar Ewings sarkom, desmoplastisk småcellig rundcellstumör, synoviala sarkom och en subgrupp av rabdomyosarkom alla specifika genetiska förändringar (translokationer/fusionsgener), som kan nyttjas i differentialdiagnostiskt syfte (tabell 1).

En typisk differentialdiagnostisk frågeställning som kan uppkomma är möj-

ligheten av Ewings sarkom alternativt lågt differentierat synovialt sarkom. Denna frågeställning kan således besvaras med moleky-lärpatologisk metodologi, då båda dessa entiteter bär på olika translokationer som kan verifieras med hjälp av både FISH (fluorescerande in situ hybridisering) och RT-PCR (reverse transcriptase polymerase chain reaction).

MOLEKYLÄRPATOLOGISK DIAGNOSTIK

På Sahlgrenska universitetssjukhuset i Göteborg finns det ett nära samarbete mellan den konventionella histopatologin och den kliniskt moleky-lära patolo-

gin. Sedan ett par år tillbaka finns det en sektion för klinisk moleky-lär patologi (KMP) vid avdelningen för patologi och cytologi.

KMP-laboratoriet utför moleky-lärge-netiska analyser på paraffinbäddat material på DNA- och RNA-nivå, i såväl diagnostiskt som behandlingsvägledande syfte. Förutom rutinmässiga moleky-lärpatologiska analyser, som till exempel *HER2*-amplifiering i brösttumörer och *KRAS* mutationstatus i kolorektaltumörer satsar laboratoriet även på utveckling av nya moleky-lärge-netiska och moleky-lär-cytogenetiska metoder.

Det är känt sedan länge att cancer är en genetisk sjukdom på cellulär nivå. En serie genetiska händelser omvandlar en normal cell till en cancercell. Antalet förändringar varierar mellan olika tumörsjukdomar. En eller flera av dessa genetiska förändringar utgörs av kromosomrearrangemang.

Över 50 000 tumörfall med klonala cytogenetiska förändringar är i dag rapporterade i litteraturen³. Nästan alla tumörtyper har uppvisat balanserade kromosomrearrangemang, ofta i form av translokationer, det vill säga två icke homologa kromosomer utbyter material med varandra.

När man på moleky-lärnivå studerat brottpunkterna i translokationer har man funnit att de ofta ger upphov till fusionsgener. Det finns två huvudtyper av fusionsgener: fusionsgener som resulterar i ett nytt fusionsprotein och fusionsgener som överuttrycker ett normalt

FUSIONSGENER FÖR MOLEKYLÄRGENETISK ANALYS I SARKOM

Fusionstyp	Diagnos
<i>EWSR1-FLI1</i> typ 1 och 2	Ewings sarkom
<i>EWSR1-ERG</i>	Ewings sarkom
<i>SS18-SSX</i> typ 1 och 2	synovialsarkom
<i>EWSR1-ATF1</i>	klarcellssarkom
<i>EWSR1-CHN</i>	extraskelletalt myxoitt kondrosarkom
<i>TAF2N-CHN</i>	extraskelletalt myxoitt kondrosarkom
<i>FUS-DDIT3</i> typ 1 och 2	myxoitt liposarkom/rundcellsliposarkom
<i>EWSR1-DDIT3</i>	myxoitt liposarkom/rundcellsliposarkom

Tabell. Fusionsgener som finns uppsatta för moleky-lärge-netisk analys vid laboratoriet för klinisk moleky-lär patologi, KMP, Sahlgrenska universitetssjukhuset i Göteborg. Fusionsgenerna analyseras med både FISH (proben rödmarkerad) och RT-PCR från paraffinbäddat material. Endast RT-PCR görs för *TAF2N-CHN* och *COL1A1-PDGFB*.

protein. Fusionsgener är viktiga på grund av att de kan ha betydelse för tumöruppkomst och har diagnostisk betydelse eftersom de ofta är tumorspecifika.

Fusionsgenerna har även visat sig vara viktiga målmolekyler för modern molekylär behandling med paradexemplet imatinib (Glivec), som visar ett revolutionerande resultat i behandlingen av kronisk myeloisk leukemi (KML) och gastrointestinala stromacellstumörer (GIST).

FUSIONSGENER I SARKOM

Det finns i dag cirka fyrtio kända fusionsgener i ett knappt tjugotal ben- och mjukdelstumörer. I några av dessa, till exempel Ewings sarkom, synovialt sarkom och myxoitt liposarkom, uppvisar cirka 95 procent av tumörerna specifika fusionsgener. I Ewings sarkom finner man den mest kända fusionsgenen av alla sarkom, *EWS-FLI1*, som är ett resultat av en translokation mellan en del av den långa armen av kromosom 11q24 (*FLI1*) och en del av den långa armen av kromosom 22q12 (*EWSR1*), det vill säga $t(11;22)(q24;q12)$ -translokationen.

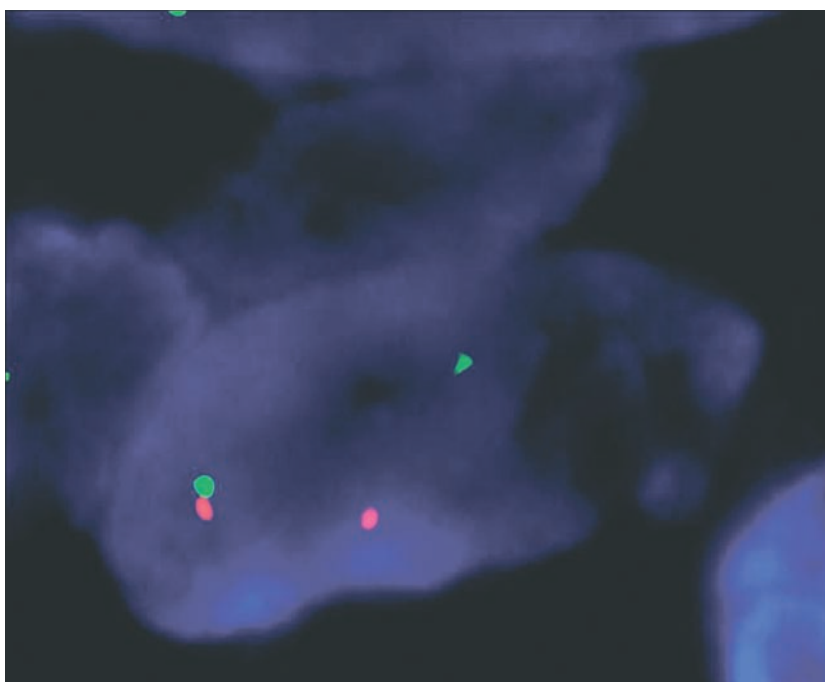
EWSR1 kan också bilda fusioner med några andra gener i samma genfamilj som *FLI1*, den så kallade *ETS*-genfamiljen av transkriptionsfaktorer⁴.

Således finns det ett flertal olika fusionsvarianter i Ewings sarkom, som morfologiskt är svåra att särskilja, men där man med molekylära metoder inte bara kan påvisa förekomsten av fusion utan även definiera vilken typ av fusionspartner som finns i provet. I synovialt sarkom med translokationen $t(X;18)(p11.2;q11.2)$ är *SS18* fusionerat med tre olika gener *SSX1*, *SSX2* och *SSX4*.

Studier visar att det finns såväl prognostisk betydelse som nära korrelation med morfologiska karakteristika, beroende av vilken typ av fusionstranskript som patienten uppvisar⁵. I alveolära raddomyosarkom, myxoitt liposarkom och i dermatofibrosarkoma protuberans ser vi samma mönster där olika fusionsgener är identifierade vid olika kromosomförändringar (tabell 1).

Huvudsakligen råder det en korrelation mellan specifika tumörtyper och specifika fusionsgener, men det finns undantag. Exempelvis ses *ETV6-NTRK3* i flera olika tumörer, som akut myeloisk

REARRANGEMANG AV GENEN SS18



Figur 2. Bilden visar en patient med ett förmodat synovialt sarkom. FISH visar så kallad "split signal" av *SS18*-proben (till höger). En av allelerna har delat på sig och ses nu som två separerade inmärknings (en röd signal och en grön signal). Den kvarvarande röd/gröna signalen är den normala allelen. Mönstret med en delad signal tyder på rearrangemang av *SS18*, vilket kan vara förenligt med ett synovialt sarkom.

leukemi, sekretoriska mammarkarcinom, mesoblastiskt nefron i njure och infantilt fibrosarkom i mjukdelar. Samtidigt har det visat sig att två av dessa tumörer, infantilt fibrosarkom och mesoblastiskt nefron som historiskt betraktats som helt skilda entiteter, inte bara uttrycker samma fusionsgen (*ETV6-NTRK9*) utan också faktiskt uppvisar en närmast identiskt histologi, varför man i dag betraktar dessa två tumörer som samma entitet, men med olika lokalisation.

Förklaringen till detta saknas i dag. Ett par gener, däribland *EWSR1*, är mer promiskuösa än andra, det vill säga de fusionerar med en rad olika gener i olika typer av tumörer, men bortsett från detta kan just tumorspecificiteten således användas rent praktiskt i diagnostiken av vissa ben- och mjukdelstumörer.

FISH OCH RT-PCR

De tekniker som används rutinmässigt för att studera fusionsgener på patogen i Göteborg är fluorescence in situ hybridisering (FISH) och reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR). Den vanligaste frågeställningen, där en

specifik fusionsgen eventuellt är involverad, är vid Ewings sarkom och synovialt sarkom, där cirka fyrtio analyser utförs årligen, men laboratoriet utför även analyser för mer ovanliga sarkomtyper (tabell 1).

Eftersom FISH på paraffinbäddat material visat sig vara en robust och säker teknik och eftersom det alltid ska finnas paraffinklossar har användandet av FISH som komplement och stöd i den konventionella diagnostiken ökat på senare år. Vid såväl tveksamma fall som eftergranskning och vid diagnostiska bevis har FISH på paraffin visat sig vara mycket bra. Diskrepans mellan FISH-resultat och RT-PCR-resultat har hittills skett vid något enstaka tillfälle, vilket ytterligare visar på fördelen och vikten av att utföra båda analyserna.

Det praktiska förfarandet vid FISH på paraffin är att ta fram ett tunt snitt (2–4 µm), avparaffinera, förbehandla och över natt hybridisera med probe (DNA-sekvens) för en viss gen och slutligen analysera glasert i fluorescensmikroskop försett med lämpliga filter (figur 2).

Fördelen med FISH-tekniken är att man gör en mikroskopisk analys där tu-

mörcellerna kan särskiljas morfologiskt från omkringliggande stödjevävnad och därmed visuellt konfirmera att fusionsgenen finns i tumörvävnad. Nackdelen med FISH är teknikens begränsade känslighet när tumörcellsinnehållet är lågt eller i de fall där proven inte steriskt kommer åt att hybridisera.

Därför kombineras alltid FISH-analysen med den känsligare RT-PCR-metoden som alltså även den görs på paraffinbäddat material.

"Det finns i dag cirka fyrtio kända fusionsgener i ett knappt tjugotal ben- och mjukdelstumörer."

RT-PCR görs för att söka efter fusionstranskriptet på RNA-nivå. I fall med frågeställningarna Ewings sarkom och synovialt sarkom används numera kommersiella RNA-extraktionskit som är anpassade för paraffinvävnad, men laboratoriet har även en "ångbehandlings-teknik" för att kunna utvinna RNA från små mängder vävnad eller i fall där fusionstranskriptet har en låg uttrycksnivå⁶.

Tumörsnittet ångbehandlas på glas under särskilda omständigheter för att rehydrera materialet och därmed göra RNA:et mer tillgängligt. Efter RNA-extraktion sker en riktad cDNA-syntes (komplementärt DNA) med specifika primrar för det efterfrågade fusions-transkriptet följt av en PCR-reaktion för att amplifiera målgenen.

För att kunna täcka de olika fusionsvarianterna som kan förekomma måste vanligen ett flertal reaktioner sättas för varje prov. Resultatet från PCR-reaktionen verifieras slutligen med en sekvensering av produkten där brottpunkten bestäms på nukleotidnivå (figur 3). Resultatet från FISH- respektive RT-PCR-analysen lämnas därefter till ansvarig patolog för slutlig sammanvägning av resultaten tillsammans med histopatologin.

Fördelen med RT-PCR-tekniken är dess höga känslighet, teoretiskt räcker det med att det finns en kopia av fusionstranskriptet i provet för att man ska kunna påvisa det med RT-PCR-tekniken, vilket samtidigt är en nackdel ef-

tersom det gör tekniken extremt känslig för kontamination.

En annan begränsning med tekniken är att RNA-molekylerna är fragmenterade i formalinfixerad paraffinbäddad vävnad och att man bara kan amplifiera korta transkript (mindre än 150 baspar). Man måste därför lägga sig nära brottpunkterna för att påvisa fusionstranskript. Ett negativt resultat kan således även innebära att RNA:et i provet är för fragmenterat för amplifiering eller att

cytogenetisk och molekulärgenetisk analys har lett till en ökad diagnostisk precision och till att tidigare svårdiagnostiserade tumörer, som tidigare endast diagnostiserats utifrån morfologi och immunofenotyp, nu kan karakteriseras.

Detta angreppssätt leder också till att de olika tumörentiteterna bättre kan avgränsas gentemot varandra och ökar också möjligheten att definiera helt nya tidigare oklara subentiteter/entiteter. Ett exempel på detta är en relativt ny tumörgrupp som kallas "low grade fibromyxoid sarkoma", en tumör som är mycket sällsynt och morfologiskt okarakteristisk⁷ men som nu säkert kan definieras med hjälp av molekulära tekniker⁸.

Vidare leder detta diagnostiska förfarande även till att den rent histopatologiska bedömningen successivt kan förbättras. Den morfologiska precisionen kan skärpas genom att patologen får "molekylärpatologisk feedback" på sin tidigare histopatologiska granskning. Även om detta angreppssätt i dag kan förenkla och förfina diagnostiken av vissa tumörer, kommer sannolikt ett ökat nyttjande av de molekulära teknikerna också att leda till att vissa av de fusionsgener som i dag anses tumorspecifika,

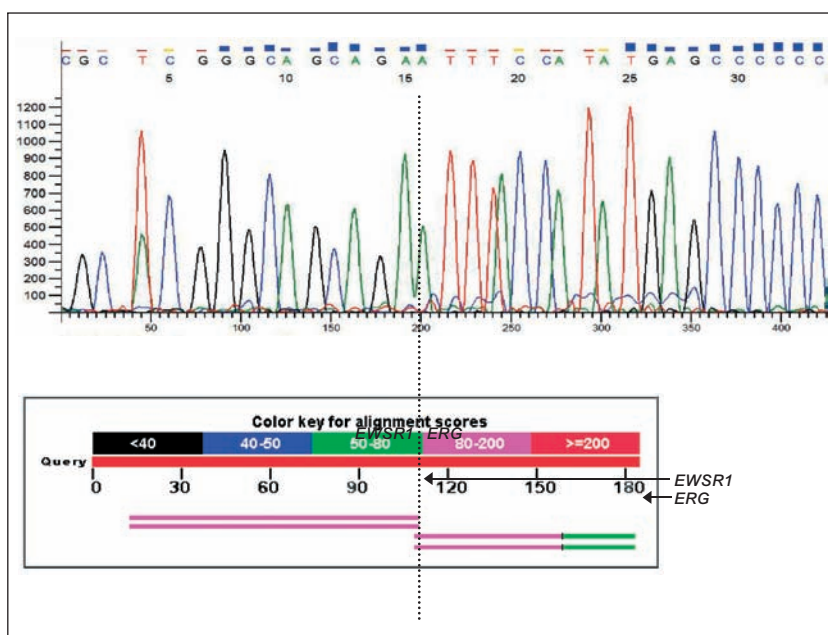
primerdesignen för den speciella fusionen är specifik.

Analystiden för FISH och RT-PCR är totalt cirka 3–5 arbetsdagar, men i akuta fall har KMP-laboratoriet målsättningen att leverera provsvar inom 24 timmar.

SAMMANFATTNING

Sammanfattningsvis kan man fastslå att kombinationen klinisk, histopatologisk,

SEKVENSANALYS AV FUSIONSGENEN EWSRI-ERG



Figur 3. (A) Sekvensanalys av fusionsgenen *EWSRI-ERG* (Ewings sarkom) med respektive bas markerad som en färgad kurva. Den streckade linjen visar på brottpunkten mellan de två generna. (B) En så kallad BLAST-analys i databassökning (<http://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>) ger en bekräftelse på att sekvensen i provet härstammar från generna *EWSRI* och *ERG*.

även kommer att upptäckas i helt disparata tumörer. Sålunda kommer det även framgent sannolikt att vara viktigt med noggrann morfologisk bedömning och immunofenotypisk karakterisering av patologi med hög specialistkompetens i kombination med molekyllärovet expertis för att rätt värdera och hantera alla dessa parametrar.

Referenser

1. Fletcher C, Unni K, Mertens F. Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone. World health organization classification of tumours. IARC Press, Lyon 2002.
2. Nationella cancerregistret, Socialstyrelsen, 2009.

3. Mitelman Database of Chromosome Aberrations in Cancer (2009). Mitelman F, Johansson B and Mertens F (Eds.), <http://cgap.nci.nih.gov/Chromosomes/Mitelman>

4. Zucman J, Delattre O, Desmaziere C, Plougastel B, Joubert I, Melot T, Peter M, De Jong P, Rouleau G, Aurias A, Thomas G. Cloning and characterization of the Ewing's sarcoma and peripheral neuroepithelioma t(11;22) translocation breakpoints. Genes Chromosomes Cancer 5:271-277, 1992.

5. Sun Y, Sun B, Wang J, Cai W, Zhao X, Zhang S, Hao X. Prognostic implication of SYT-SSX fusion type and clinicopathological parameters for tumor-related death, recurrence, and metastasis in synovial sarcoma. Cancer Science 100:1018-25, 2009.

6. Mangham DC, Williams A, McMullan DJ, McClure J, Sumathi VP, Grimer RJ, Davies AM. Ewing's sarcoma of bone: the detection of specific transcripts in a large, consecutive series of formalin-fixed, decalcified, paraffin-embedded tissue samples using the reverse transcriptase-polymerase chain reaction. Histopathology 48:363-76, 2006.

7. Evans HL. Low-grade fibromyxoid sarcoma. A report of two metastasizing neoplasms having a deceptively benign appearance. Am J Clin Pathol. 1987 Nov; 88(5):615-9.

8. Wu X, Petrovic V, Torode IP, Chow CW. Low grade fibromyxoid sarcoma: problems in the diagnosis and management of a malignant tumour with bland histological appearance. Pathology 41:155-60, 2009.

HELENE SJÖGREN, CYTOGENETIKER, MED DR, KLINISK KEMI, SAHLGRENSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, GÖTEBORG, HELENE.SJOGREN@VGREGION.SE



MAGNUS HANSSON, SPECIALISTLÄKARE, DOCENT, KLINISK PATOLOGI OCH CYTOLOGI, SAHLGRENSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, GÖTEBORG, MAGNUS.C.HANSSON@VGREGION.SE



FREDRIK ENLUND, DOCENT, KLINISK PATOLOGI OCH CYTOLOGI, SAHLGRENSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, GÖTEBORG, FREDRIK.ENLUND@GU.SE



ERBITUX®
CETUXIMAB

Blocks EGFR – opens new options

A new era in therapy for mCRC

ERBITUX prolong survival in 1st line – KRAS wild type

Merck Serono Oncology | Combination is key™

ERBITUX® (cetuximab) (L01XC06) Rx, EF är en monoklonal antikropp mot EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor). Produktresumé uppdaterad juli 2009.

Indikation: Erbitux är indicerat för behandling av patienter med epidermal tillväxtfaktor (EGFR)-uttryckande, KRAS vildtyp metastaserande kolorektalcancer i kombination med kemoterapi, som monoterapi till patienter som inte svarat på oxaliplatin- och irinotekanbaserad terapi och som är intoleranta mot irinotekan. Erbitux är indicerat för behandling av patienter med skivepitelcancer i huvud och hals i kombination med strålbehandling för lokalt avancerad sjukdom, i kombination med platinabaserad kemoterapi för recidiverande och/eller metastaserande sjukdom.

Beredningsform och förpackningar: Erbitux 5 mg/ml infusionsvätska, lösning. En ml infusionsvätska, lösning innehåller 5 mg cetuximab. En injektionsflaska innehåller 20 ml (100 mg) eller 100 ml (500 mg) cetuximab. **Dosering:** Erbitux ges en gång per vecka vid alla indikationer. Den första dosen är 400 mg cetuximab per m² kroppsyta. Samtliga påföljande veckodoser är 250 mg/m².

Varningar och försiktighet: Före den första infusionen måste patienten premedicineras med ett antihistamin och en kortikosteroid. Denna premedicinering rekommenderas före alla påföljande infusioner. E. Merck AB, 195 87, Stockholm, Sverige, Telefon 08-562 445 00, www.merck.se, www.erbitux.com, www.tarmcancer.nu

För ytterligare information och aktuellt pris: www.fass.se

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



••• kliniken i fokus





AVANCERAD SJUKVÅRD I HEMMET ÄR FRAMTIDEN

På ASIH Långbro Park börjar gränsen suddas ut mellan den traditionella palliativa vården av cancerpatienter och kurativ cancervård. Dessutom har man aktivt trätt över gränsen till andra diagnoser än cancer. På Långbro Park drar man en lans för att avancerad sjukvård i hemmet är framtidens sjukvård.

Förvisso är Onkologi i Sverige en tidskrift om cancervård. Och avancerad sjukvård i hemmet handlar till allra störst delen om palliativ vård av cancerpatienter. Men på ASIH Långbro Park i Stockholm ägnar man mycket tid och ett helt arbetslag åt vård av andra svåra sjukdomar.

– Palliativ cancervård är det vi är kända för, att man får vara ”hemma för att dö”. Men vårt uppdrag är faktiskt diagnosneutralt. Alla har rätt att få god vård i hemmet om det är möjligt, säger Fredrik Sandlund som är verksamhetschef på ASIH Långbro Park.

– Vi måste föra en dialog med vårdens huvudmän och förklara att ASIH kan så mycket mer än vård i livets slutskede även om det är vårt självklara huvuduppdrag. Vi vill ge god vård oavsett sjukdomstillstånd. Men det kräver ett nytt sätt att tänka jämfört med traditionell sjukvård i hemmet.

Verksamheter inom ASIH Långbro Park

- palliativ vårdavdelning
- cancerprofilerade
hemsjukvårdsteam
- medicinskt hemsjukvårdsteam
- basal hemsjukvård (arbetar
på uppdrag av primärvården)

På ASIH Långbro Park har man satsat på att särskilt utveckla vården av patienter med hjärtsvikt. Man arbetar också med patienter med KOL, ALS, nutritionsbehov och infektionssjukdomar.

– Det finns egentligen inga gränser för vilka patientgrupper vi kan skriva in på ASIH, säger Fredrik Sandlund.

– Det medicinska teamet skiljer oss en del från andra ASIH-enheter i landet, säger Gabriella Frisk, medicinskt ansvarig.



rig läkare. Vi har byggt upp ett bra samarbete med olika kliniker, som kardiologen, neurologen, lungmedicin med flera.

ASIH Långbro Park startade 1999. Redan från början hade man ett medicinskt arbetslag inriktat på andra sjukdomstillstånd än cancer. I dag består det medicinska arbetslaget av 25 personer. Maximalt antal patienter för detta arbetslag är 120.

ASIH-VÅRD BORDE LYFTAS FRAM

Det skrivs mer och mer om palliativ vård. Men Fredrik Sandlund menar att det sällan skrivs om vad ASIH-vården kan göra förutom den palliativa delen.

– Visst är vårt kärnuppdrag att vårda döende patienter. Men vi utför mer och

mer insatser i hemmen som är riktade mot patienter tidigt i cancerjukdomen. Det är dags att huvudmännen bestämmer vem som skall ha ansvaret för patienter som vårdas hemma. ASIH som resurs finns ofta inte med i diskussionen om framtidens sjukvård.

Fredrik Sandlund ser sig gärna som en vapendragare för avancerad sjukvård i hemmet.

– Det borde lyftas fram som vårdform mycket mer. Det är uppskattat av patienter och närstående, det är lättillgängligt, infektionsrisken är mindre, det minskar trycket på slutenvårdsplatser och är mindre resurskrävande.

– Palliativ vård och avancerad hem-sjukvård är absolut framtidens sjukvård. Det dras ner på slutenvården samtidigt

som cancer mer och mer blir en kronisk sjukdom och befolkningen blir äldre. ASIH är en självklar del av den framtiden. Men då behöver vi resurser och onkologisk kompetens på plats eller mer lättillgänglig. Dessutom behöver den palliativa kompetensen inom onkologin öka.

Var skall man då dra gränsen för vilka som kan få sjukvård hemma?

– Det beror på vilka volymer som vårdgivaren fått beställning på. Man måste ha både en beställning och tilldelade resurser för att klara av det.

På ASIH Långbro Park har man senaste året upplevt ett ökat behov av hemsjukvård.

– Det är som kommunicerande kärn mellan överbeläggning på avdelningar och remisserna till ASIH. Vi lever i ett gränsland mellan primärvård och specialistvård och vi måste i dagsläget naturligtvis prioritera vård i livets slutskede.

– Det är angeläget att man på alla ASIH-enheter i landet börjar diskutera vad som skall vara vårt uppdrag.

Prioriteringar innebär att man ibland måste säga nej. På ASIH Långbro Park gör man det ibland när patienten inte kan anses färdigbehandlad, när det inte finns en fungerande hemsituation med anhöriga som kan hjälpa till eller hemtjänst. Det kan också handla om arbetsmiljön för sjukvårdspersonalen om patienten lever i drogmiljö eller med husdjur som är till hinder för vårdinsatserna.

ASIH har en egen vårdavdelning med 16 platser.

– Men den är bara till för vård i livets slut och för avlastning när patienten eller anhöriga inte klarar av hemmavistelse under en kortare period. Avdelningen är inte ett boende, framhåller Fredrik Sandlund.

PALLIATRIKER NYTT YRKE?

I Sverige avlider cirka 90 000 personer varje år. Av dem dör 80 procent i en av vården väntad död. Trots detta stora antal väntade dödsfall menar många att vården i livets slutskede är eftersatt.

Regeringen har i höstas gett Socialstyrelsen i uppdrag att ta fram riktlinjer och annan vägledning för den palliativa vården. Syftet är att ge stöd för regionala och lokala vårdprogram så att den palliativa vården blir likvärdig i hela landet. Kvaliteten på vården skall inte



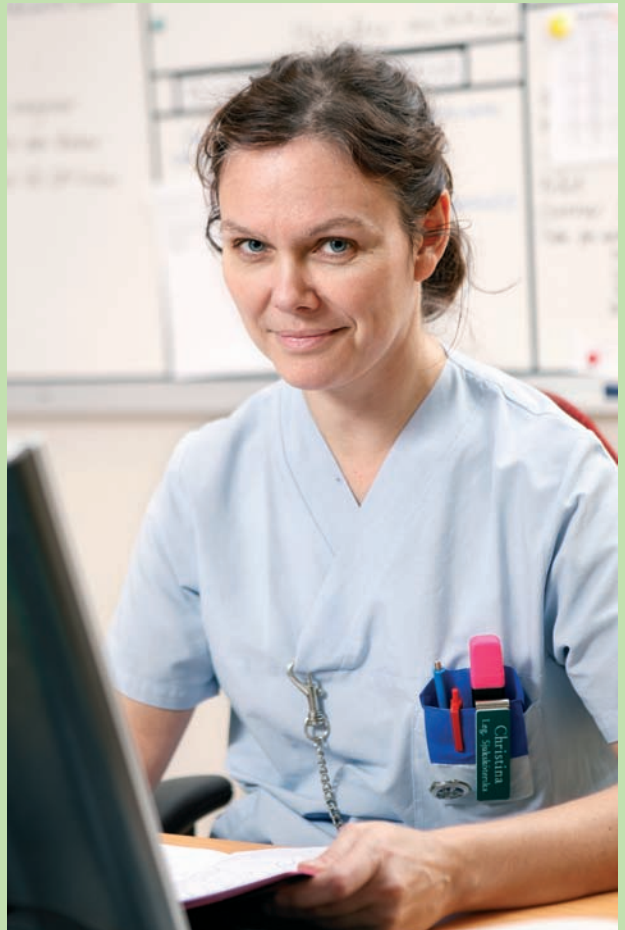
Gabriella Frisk



Marjukka Eriksson.



Fredrik Sandlund



Christina Spjut



bero på vilken ort man bor på. Socialstyrelsen skall ta fram vägledning för samverkan mellan landsting, kommuner och privata vårdgivare.

Samtidigt som regeringen lyfte fram den palliativa vården i detta uppdrag hölls den årliga läkarstämman. Där propagerade riksdagsledamot Barbro Westerholm för att palliativ medicin skall göras till en egen specialitet och att ämnet skall ges ordentlig plats i läkarnas grundutbildning. I läkarutbildningen i dag, liksom i sjuksköterskeutbildningen, ägnas palliativ medicin några timmar eller högst ett par dagar.

Fredrik Sandlund gillar tanken.

– Det skulle ge palliativ vård mer genomslag. Kanske kommer vi att ha palliatiker så småningom.

I ljuset av detta förvånas Fredrik Sandlund av att ASIH knappt nämns i Socialstyrelsens tjocka utredning En nationell cancerstrategi för framtiden.

– Här hos oss får vi ett allt närmare samarbete med onkologkliniken, men det behöver formaliseras mer. Det krävs ansvarsfördelning, resursansvar och att vi skapar tillfällen då vi kan samtala om patienternas vårdbehov och nå samsyn kring brytpunkter i vården.

För att illustrera hur arbetet på ASIH och onkologen närmar sig varandra nämner han att för några år sedan bara cirka en tredjedel av ASIH: inskrivna patienter hade en pågående antitumoral behandling. I dag är man uppe i 70 procent.

Gabriella Frisk berättar att den stora andelen patienter på ASIH som fortfarande får tumörbehandlingar ger personalen vissa bekymmer.

– Vi brottas med detta i de vardagliga vårdssituationerna. För fem år sedan hade vi färre patienter som hade pågående antitumoral behandling. I dag kan det vara svårt för oss att avgöra om patienternas problem är behandlingsrelaterade eller av annan art.

– Situationen kan uppstå att man sent inser att patienten håller på att dö. Det blir ett problem både för oss och för onkologen. Vi skulle behöva fler gemensamma forum för att gå igenom patientfallen.

ENGELSK PARK

ASIH Långbro Park tillhör Stockholms läns sjukvårdsområde och ligger i en av

byggnaderna från det nedlagda Långbro mentalsjukhus. De flesta husen har blivit bostäder, så även den gamla magnifika och slottsliknande huvudbyggnaden från 1909. Området har fått behålla mycket av den gröna parkmiljön med trevliga promenadstråk.

ASIH Långbro Park

Plats: Långbro gamla sjukhusområde, Stockholm.

Start: 1999.

Arbetslag:

- Cancerteam norra, cirka 30 anställda, 40–50 patienter.
- Cancerteam södra, cirka 30 anställda, 40–50 patienter.
- Medicinskt team, cirka 25 anställda, 120 patienter.

Avdelning: cirka 30 anställda, 16 vårdplatser.

Totalt antal medarbetare: cirka 150 personer.

Yrkesgrupper representerade:

- arbetsterapeuter
- dietister
- kuratorer
- läkare
- sjuksköterskor
- sjukgymnaster
- sekreterare
- undersköterskor

Den stora parken är delvis av engelsk typ med växlande öppna vyer och slutna gröna rum. Långbroparken kan vara till glädje för såväl patienter på ASIH:s avdelning som deras anhöriga. I ett av de äldre husen finns det uppmärksamade Långbro Vårdshus som drivs av "stjärnkocken" Fredrik Eriksson.

ASIH Långbro Park är en av de största av de 17 ASIH-enheterna i Stockholms län. Upptagningsområdet har 290 000 invånare och omfattar Huddinge och Botkyrka kommuner samt Stockholms sydvästra stadsdelar.

Den hembesökande cancerprofilerade personalen är uppdelad i två arbetslag med 30 personer i varje. Här ingår läkare, sjuksköterskor, arbetsterapeut, sjukgymnast, kurator, dietist och läkarsekreterare. Varje arbetslag har 40–50 patientplatser.

Det medicinska arbetslaget består av 25 personer. Antalet patientplatser är 120.

På ASIH:s patientavdelning arbetar cirka 30 personer.

Den administrativa personalen är cirka 10 personer.

Totalt är 13 läkare knutna till ASIH, varav tre onkologer.

ASIH huserar på två våningsplan i ett av husen som tidigare inrymt boende för mentalpatienter. Det stora kombinerade köket och matrummet med öppen spis (där teven står) och en avkopplande soffgrupp vittnar om att det en gång byggdes för att skapa trivsel. Vid vårt besök har det just varit julfest och allehanda godsaker erbjuds.

Gabriella Frisk arbetade tidigare på Radiumhemmet. Varför lockades hon till ASIH?

– Jag trivs med att arbeta i hemmiljö och att få hjälpa svårt sjuka patienter. I hemmet är det litet ombytta roller. Det är jag som kommer som gäst och får respektera den boendes villkor.

Hon gillar också den speciella stämning som ofta råder inom palliativ vård.

– Alla jobbar med tuffa uppgifter, så det finns ett extra stort behov av glädje bland arbetskamraterna och man är starkt beroende av varandra.

Gabriella Frisk menar att vård i hemmet ligger i tiden genom att den avlastar sjukhusen och ökar livskvaliteten hos patienterna.

– Det är verkligen framtidens vårdform.

Hon är dock inte övertygad om att palliativ medicin bör bli en egen specialitet.

– Visst kan den palliativa vården då bli starkare, men samtidigt skiljer sig de svåra sjukdomarna åt vilket ger behov av olika kompetens. Jag tror snarare på en palliativ tilläggspecialitet till den vanliga specialistutbildningen för läkare.

DÖDEN EN DEL AV LIVET

En som nyligen skaffat sig mer kompetens är sjuksköterskan Marjukka Eriksson. Hon har just gått en specialistutbildning i onkologi. Dessförinnan var hon utbildad distriktssköterska, och har en magisterexamen i omvårdnad.

– I den senaste utbildningen fick jag lära mig mer om biverkningar av cancer-



behandling, vilket varit positivt då många av våra patienter har pågående behandlingar.

Men det hon upplever som svårast i arbetet är att möta de psykiska besvären hos patienterna.

– Det kan finnas mycket ångest och oro. Det drar mycket energi att sitta ner och försöka samtala med patienterna om det. Dödsångest är särskilt svårt, även om det är ovanligt att möta den.

Marjukka Eriksson kom till ASIH Långbro Park när det var nyöppnat 1999. Hon hade fått smak på hemsjukvård i ett bemanningsföretag där hon hyrdes ut till en ASIH-enhet.

– Det blir ett annat och bättre möte med patienten, mera på deras villkor. I patientens eget hem blir det lättare att se helheten och att se alla aspekter av patientens behov.

Hon är full av beundran för de anhöriga som gör så stora insatser för patienterna.

– Det skulle inte gå utan dem.

Men visst kan de anhöriga ha synpunkter.

– Det kan uppstå diskussioner om vårdbehovet. Men om jag är professio-

nell så är jag ute i god tid och informerar om patientens sjukdomsförlopp och kan möta frågorna i tid.

Resandet mellan olika hemadresser och larm som kommer mitt i inplane-rade besök kan skapa stress.

– Men jag spar hellre in tid på dokumentationsarbetet än på tiden med patienterna, deklarerar hon bestämt.

Med sin långa erfarenhet har Marjukka lärt sig att inte bära med sig jobbet hem.

– Jag är bra på att vara ledig. Mitt fantastiska arbete lär mig att leva här och nu. Vi måste se döden som en del av livet.

Personalen på ASIH har regelbunden handledning med så kallade speglingar. Då får man under professionell ledning samtala om allt som händer i arbetet, om patientsituationer, relationer och arbetsgemenskapen.

– Det är mycket viktigt med speglingar, säger Marjukka Eriksson. Men här pratar vi mycket med varandra spontant också.

Det finns patienter hon mött genom åren som hon bär med sig, men inte på ett negativt och tungt sätt.

– Jag minns en ung tjej som var flykting från Jugoslavien. Hon var väldigt lättisam och lätt att tycka om. En månad innan hon dog gjorde hon en resa tillbaka till sin hemby i gamla Jugoslavien. Där köpte hon en speciell temugg som present till mig. Det här var för två år sedan, men jag sänder henne en tanke nästan varje dag när jag använder muggen.

MÅNGKULTURELL DÖD

ASIH Långbro Park ligger i ett mångkulturellt upptagningsområde, vilket bland annat speglas i Botkyrka kommuns talande slogan "Långt ifrån lagom".

Det gör att personalen på ASIH också möter olika kulturers sätt att möta döden.

– Hos många finns en naturlighet kring döden, berättar Marjukka Eriksson.

I de flesta invandrarhem samlas en stor skara människor kring den döende. Inte bara familj och släktingar, utan även grannar och vänner. Ofta har vardagsrummet soffor längs alla väggarna och patienten ligger i en säng i mitten.

– I början tyckte jag det var obehagligt med alla som tittade på när jag exempelvis gav injektioner till patienten. Men numera tycker jag det känns bra med alla nära och kära som finns runt den döende. Det är fint med grannar som är där för att stötta de anhöriga.

Det högljudda gråtandet och klagoropen har hon också vant sig vid. Det ingår i sorgearbetet.

Men Marjukka ser inget negativt i den svenska litet nedtystade döden.

– Det är fantastiskt att se hur de anhöriga kan växa mitt i en svår situation. Min uppgift blir ofta att uppmuntra dem till att ta tid för sig själva, att göra så enkla saker som att ta promenader.

Just på ASIH Långbro Park finns alla förutsättningar att i den vackra parkmiljön ta kraftgivande promenader. Här verka också finnas förutsättningar att göra avancerad sjukvård i hemmet till en framtidens sjukvård.

TEXT: JAN-OLOF SMEDBERG



FOTO: JEANETTE HÄGGLUND







San Antonio är känd för sin trevliga flod med caféer och blommor i övermått.

Bröstcancerkonferensen i San Antonio 9–13 december 2009

FRÅN LIVSSTIL TILL NYA SPÄNNANDE MOLEKYLER

Det trettioandra mötet i San Antonio i december innehöll många spännande nyheter inom bröstcancerområdet. Mötet täckte alltifrån livsstilsfaktorer som kan ha betydelse för bröstcancer till nya spännande molekyler som T DM1 där man sinnrikt lyckats med att kombinera antikropps- och cytostatikabehandling för tidigare tungt behandlade kvinnor med spridd HER2-positiv bröstcancer. Överläkare **Elisabet Lidbrink** rapporterar från mötet.

Trots den sydliga breddgraden möttes man av isande kall vind i San Antonio, kallare än i Stockholm. Men med tanke på det intensiva programmet, som pågick från morgon till kväll, fanns det ändå inte tid för promenader på San Antonios berömda Riverwalk.

"GRAVIDITETSVACCIN" – EN UTOPI?

• Mötet inleddes med den engelska epidemiologen **Valerie Beral**, Oxford University som pratade under rubriken "An epidemiological perspective on the causes and prevention of breast cancer" (plenary lecture). Det är ett välkänt faktum att bröstcancerincidensen är mycket hö-

gre i Europa, USA och Australien jämfört med Asien och Afrika och att skillnaderna har med välstånd och barnafödande att göra. Vid 70 års ålder har 6,3 procent av västvärldens kvinnor bröstcancer jämfört med 1 procent av kvinnor i Asiens landsbygd/Afrikas kvinnor.

Historiskt beskrev Ramazzini på 1700-talet att nunnor hade en "yrkes-sjukdom", bröstcancer, och från 1800-talet finns uppgifter att nunnor hade sju gånger högre dödlighet i bröstcancer än övriga kvinnor. Valerie Beral visade att om västvärdens kvinnor skulle föda sitt första barn vid 19 års ålder skulle bröstcancerincidensen minska från nuvarande 6,3 procent till 5,2 procent vid 70 års ålder. Om västerlandets kvinnor efterliknade utvecklingsländernas barnafödningssmönster med många barn och lång amningstid skulle incidensen gå ner till 2,7 procent vid 70 års ålder. Nutritionsfaktorn står för 0,9 procent.

Valerie Beral trodde inte att det var varken realistiskt eller eftersträvärt att ändra barnafödningssmönstret i västvärlden men hon hade förhoppning om att minska bröstcancerincidensen med andra åtgärder. Om amerikanska kvinnor inte var feta, inte drack alkohol och inte tog hormonersättningspreparat skulle antalet bröstcancerfall minska från 180 000 till 140 000 det vill säga med 40 000 fall. Det är något att sträva efter även om det tyvärr aldrig kan uppnås!

Dr Beral avslutade med att fantisera om ett vaccin som man skulle ge till unga kvinnor och som skulle efterlikna en graviditet och ge samma skydd som en graviditet gör mot bröstcancer. Utopiskt men onekligen spännande!

ALKOHOL OCH BRÖSTCANCER

• **Marilyn Kwan**, Kaiser Permanente, Oakland, USA, redogjorde för studier om bröstcancer och alkohol (abstrakt 17). Resultaten från de sextioalva studier som är publicerade är inte entydiga. En del visar på ett samband mellan alkoholkonsumtion och bröstcancer och en del är helt negativa. LACE-studien är en prospektiv kohortstudie på 1 897 kvinnor med tidig bröstcancer. De som klassades som vanekonsument av alkohol var oftare vita, välutbildade, rökare eller före detta rökare och oftare normalviktiga.

Slutsatsen av studien var att de som dricker varje dag (motsvarande ett glas vin) hade högre risk för återfall och död i bröstcancer. Den ökade risken hos vainedrickarna blev mer påtaglig om de var postmenopausala och obesa.

Slutklämmen från fördragshållaren var att kvinnor som opererats för bröstcancer skall överväga att minska på alkoholkonsumtionen speciellt om de var obesa och postmenopausala. Många i publiken ifrågasatte resultaten – hur var det till exempel med depression. Depimerade bröstcanceropererade kvinnor dricker kanske mer alkohol än glada kvinnor med bröstcancerdiagnos. Depression kanske ökar risken för återfall – vem vet?

Moderatorn påpekade att liten dos alkohol skyddar mot hjärtsjukdom – kan-

ske väger det jämt mot den ökade risken för återfall i bröstcancer?

FETMANS BETYDELSE FÖR ÅTERFALL

• **Marianne Ewertz**, Odense Universitetssjukhus, Danmark, försökte besvara frågan om fetma ökar risken för återfall och död i bröstcancer oberoende av andra riskfaktorer och om fetma är associerat med sämre svar på adjuvant bröstcancerbehandling (abstrakt 18).

Från danska bröstcancerregistret 1977–2006 identifierades 53 816 kvinnor med bröstcancer. För 35 procent (18 967) av dessa fanns uppgifter om längd och vikt. Med justering för andra prognostiska faktorer fann man att de med BMI över 25 hade 42–46 procent ökad risk för att få fjärrmetastaser under en tioårsperiod och 26–38 procent ökad risk för död i bröstcancer efter tio år eller mer.

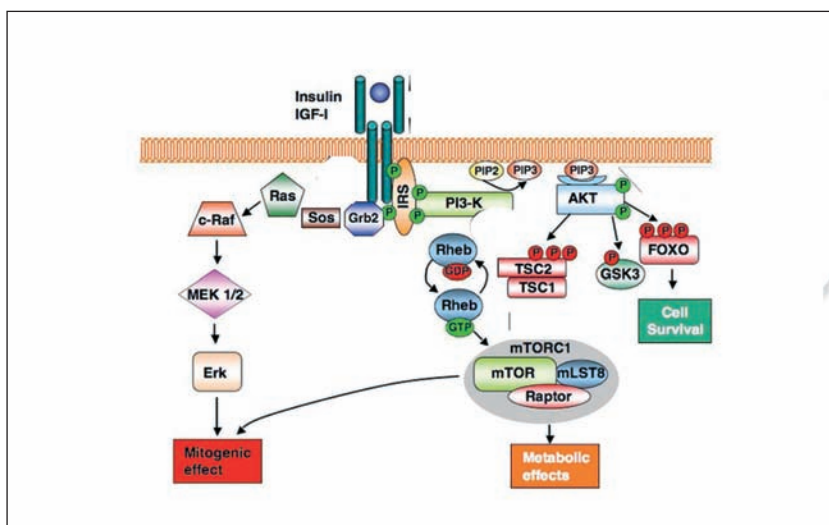
I samma undersökning fann man att nyttan av cytostatikaregimen CMF (cyklofosfamid, metotrexat och fluorouracil) var lägre hos de med BMI över 30.

• **Pamela Goodwin**, Mount Sinai Hospital, Toronto, Kanada, visade i ett minisymposium på spännande data om fetma, insulinresistens och insulin. Trots ökade kunskaper om samband med bröstcancer, prognos, fetma och motion så är det bara en tredjedel av bröstcancerpatienterna i Toronto som lyder doktorernas råd om att motionera 150 minuter varje vecka.

Hennes forskargrupp har visat att prognosen förbättrats för bröstcancerpatienter om de lyckas med måttlig vikt-reduktion. De har också visat på ett samband mellan insulinnivåer, insulinresistens och bröstcancerprognos. Insulinreceptorer uttrycks i cirka 80 procent av all bröstcancer, via receptorn sker en signal som kan leda till mitogena effekter (figur 1).

Metformin är en vanlig drog som används vid typ II-diabetes och som sänker insulinnivåerna med 25–33 procent både hos diabetiker och hos icke diabetiker. Metformin har endast måttliga biverkningar och har i olika studier visat sig ha positiv effekt på canceröverlevnad och incidens. Metformin har också i fas II-prövningar visat sig ha effekt på bröstcancertillväxt (möss) dels via insulinreceptorn och dels via M-TOR-signalvägen.

INSULINETS MOLEKYLÄRA EFFEKT



Figur 1. Insulinreceptorer uttrycks i cirka 80 procent av all bröstcancer. Pamela Goodwins forskargrupp har visat på ett samband mellan insulinnivåer, insulinresistens och bröstcancerprognos och att prognosen förbättrats för bröstcancerpatienter om de lyckas med måttlig vikt-reduktion. Källa: Vigneri et al, Endocr Relat Cancer 2009 jul 20

Detta är bakgrunden till en stor studie på tidig bröstcancer, NCIC MA32, som har påbörjats. 3 582 kvinnor skall rekryteras och hälften ska få metformin och hälften placebo. Behandlingen skall pågå i fem år under noggrann övervakning av insulin-, glukos- med flera nivåer. Primary endpoint är sjukdomsfri överlevnad (invasiv bröstcancer). Man räknar med att det skall ta tre år att inkludera patienterna – onekligen en mycket spännande studie – troligen inte så lätt att genomföra!

"20–49 procent av kvinnorna som ordinerats adjuvant hormonbehandling tar inte sin tablett."

ADJUVANT BEHANDLING

• **Daniel Rea**, University of Birmingham, UK, presenterade femårsuppföljningen av den stora TEAM-studien där fem års behandling med exemestan jämförts med 2,5 års tamoxifenbehandling följt av 2,5 års exemestanbehandling (abstrakt 11). I studien ingår 9 779 kvinnor. Primärt mål var sjukdomsfri överlevnad (DFS), sekundärt mål var bland annat total överlevnad (OS).

Uppföljningen efter en mediantid på 5,1 år visade inga skillnader avseende behandlingsarmarna (sjukdomsfri överlevnad HR=0,97; p=0,604 och total överlevnad HR=1,0; p=0,99). Man såg inte heller någon skillnad i sjukdomsfri överlevnad avseende körtelstatus.

Biverkningarna skilde sig på förväntat sätt det vill säga patienterna hade typiska aromatashämmarbiverkningar under exemestanbehandlingen: osteoporos, frakturer, ledvärk, vaginal torrhet, högt blodtryck och höga fetthalter i blodet. Hos dem som fick byta till tamoxifen registrerades vaginala blödningar, endometriepatologi, ventrombos och muskelskramper.

Daniel Rea trodde inte att det skulle bli någon skillnad i effekt även efter längre tids uppföljning. Genetiska analyser av Cyp2D6-genen har dock gjorts och med dessa kan man kanske särskilja en subgrupp som är resistent för tamoxifen. Resultat från dessa analyser får vi dock vänta på.

• **JM Bliss**, University of Newcastle, UK, presenterade långtidsuppföljning på IES (Intergroup) exemestanstudie (abstrakt 12). I den här studien påbörjade 4 724 postmenopausala bröstcanceropererade kvinnor tamoxifenbehandling och de som inte hade fått recidiv efter 2–3 år randomiserades till tamoxifen eller exemestan till sammanlagt fem års hormonbehandling.

Resultaten visade på en klar fördel för exemestan: färre återfall i skelett, färre sekundära cancrar och låg men kvarva-

rande vinst för totalöverlevnad (HR=0,86; p=0,04), 352 döda i exemestanarmen och 405 döda i tamoxifenarmen. Brister i studien var att man inte vet hur många som fick bifosfonatbehandling men föreläsaren hävdade att det endast rörde sig om ett fåtal.

• **Paul Goss**, Massachusetts General Hospital Cancer Center, Boston, USA, belyste den viktiga och hittills oklara frågan hur premenopausala kvinnor som blir postmenopausala under behandling skall behandlas avseende förlängd hormonbehandling (abstrakt 13). Det finns fyra publicerade studier som visar att förlängd hormonbehandling efter fem år är av nytta, trots det är den gängse behandlingen för premenopausala kvinnor tamoxifen i fem år.

I den tidigare publicerade MA17-studien visade man på förlängd överlevnad för kvinnor med körtelpositiv bröstcancer som fick letrozol efter fem års tamoxifen. Man hade nu gjort en separat analys avseende de kvinnor som var premenopausala (n=889) och de som var postmenopausala (n=4 277) vid diagnos.

De som var premenopausala hade blivit postmenopausala av oophorektomi eller av kemoterapi innan start av letrozolbehandlingen. De initialt premenopausala hade signifikant större nytta av förlängd behandling med letrozol (sjukdomsfri överlevnad HR=0,25; 95 procent CI 0,12–0,51) än de postmenopausala (sjukdomsfri överlevnad HR=0,69; 95 procent CI 0,52–0,91).

SELEKTIV CROSSOVER PÅVERKAR

• **BIG 98** är en dubbelblind randomiserad studie med fyra armar. Resultat från jämförelsen mellan fem års tamoxifenbehandling och fem års letrozolbehandling presenterades i januari 2005 under pågående studie. De tidiga resultaten visade på en klar fördel för letrozol (förlängd sjukdomsfri överlevnad). Det resulterade i att 25 procent av de kvinnor som var randomiserade till tamoxifen valde att byta till letrozol, så kallad selektiv crossover.

Att detta grumlar resultaten av studien är uppenbart och statistiker **Meredith Reagan**, Collaborative and International Breast Cancer Study Group, Bern, Schweiz, redogjorde för en modell där man tar hänsyn till den crossover som skett i stället för att analysera på ITT (intention to treat) (abstrakt 16). Med en sådan analys IPCW (inverse probability of censor weighting) förbättras resultaten avseende fem års letrozolbehandling (figur 2).

Med den här typen av beräkning blir överlevnaden med fem års letrozolbehandling signifikant bättre än fem års tamoxifenbehandling (p<0,05).

• Långtidsuppföljning av den engelska DCIS-studien presenterades av **Jack Cuzick**, Cancer Research, London, UK, där 1 701 kvinnor som opererats för DCIS ingick (abstrakt 34). Alla var opererade med bröstbevarande kirurgi. Medianuppföljningstiden var 12,7 år. Tidigare studier har inte visat på några övertygande bevis för att tamoxifen gör nytta i samband med DCIS.

I den här studien hade man undersökt effekten av strålbehandling och tamoxifen. Strålbehandling minskade kraftigt risken för invasivt återfall i bröstet (HR 0,32; 95 procent CI 0,19–0,56) och för DCIS-återfall (HR=0,38; 95 procent CI 0,22–0,63). Tamoxifen minskade recidivrisken för DCIS-återfall i det ipsilaterala bröstet med 30 procent (HR=0,70; 95 procent CI 0,51–0,86) men bara med 5 procent för invasivt ipsilateralt recidiv. Tamoxifen reducerade som väntat effektivt risken för cancer i det kontralaterala bröstet (HR 0,44; 95 procent CI 0,25–0,77).

Ytterligare studier behövs för att ge svar på frågan om en viss undergrupp av DCIS verkligen skall behandlas med tamoxifen.

TOTAL ÖVERLEVAD I BIG 98-STUDIEN

Analys	Mån/år (start)	Median uppföljning (mån)	Antal händelser	HR letrozol/tamoxifen (95% CI)
ITT	jan 2005	26	358	0,86 (0,70–1,06)
ITT	dec 2008	76	646	0,87 (0,75–1,02)
Censurerad	dec 2008	74 ¹	641 ¹	0,83 (0,71–0,97)
IPCW ²	dec 2009	74 ¹	641 ¹	0,83 (0,71–0,97)

1. Uppföljning censurerad för selektiv crossover: 641 händelser och 74 månader median uppföljning.
2. Viktningen justerad för total överlevnad och selektiv crossover, inklusive ålder, körtelstatus, tumörstadium och performance status över tid.

Figur 2. Överlevnad i BIG 98-studien, intention to treat (ITT) jämfört med inverse probability of sensor weighting (IPCW).

DÄLIG FÖLJSAMHET

• En viktig studie genomförd i British Columbia (A Chan, British Columbia Cancer Agency, Kanada, belyste denna essentiella fråga (abstrakt 36). 20–49 procent av kvinnorna som ordinerats adjuvant hormonbehandling tar inte sin tablett. Detta finns dokumenterat i tre studier (Patridge J Clin Oncol 2008, Owuso J Clin Oncol 2008, Ziller Ann Oncol 2009). Alla dessa studier har stora brister, patientmaterialen är små och selekterade.

I British Columbia har man ett sjukvårdssystem som påminner om det i Sverige. De registrerar nästan alla bröstcanceropererade kvinnor (fler än 80 procent), deras recept och varenda tablettburk som hämtats från apotek. Att inte ha tagit sin ordinerade medicin definierades på följande sätt: om färre än 80 procent av de aktuella behandlingsdagarna inte täcktes av recept betraktades kvinnan som att hon helt avstått.

Under åren 2005–2008 förskrevs adjuvant hormonbehandling till 4 592 patienter. 40 procent tog inte sina tabletter (40 procent tog inte sitt tamoxifen och 37 procent tog inte sin aromatashämmare). Att inte ta sin medicin var vanligare hos dem med biologiskt mer beskedliga tumörer och hos de äldre kvinnorna.

Intressant var också att det var större sannolikhet att patienten tog sin medicin om den medicinske onkologen hade skrivit receptet jämfört med om strålbe-

handlingsläkaren hade utfärdat receptet. Även om studien har sina brister, man vet ju inte om de kvinnor som hämtade sina pillerburkar verkligen tog tabletterna, så inser man lätt att detta är ett jättestort problem som man vet alldeles för lite om och som kan bidra till att effekten av hormonbehandlingen underestimeras.

MÄTNING AV KI67

• Matthew Ellis, University of Washington, USA, diskuterade användning av KI67 (proliferationsindex) för att bättre förutsäga effekten av neoadjuvant hormonbehandling (abstrakt 78). "Preoperative endocrine prognostic index" (PEPI) baseras på analys av den förbehandlade tumören efter operation och kan användas som mått på respons på den endokrina behandlingen.

Problemet med PEPI är att man redan utsatt patienten för 3–4 månaders hormonbehandling när man får PEPI-svaret. I stället kan man mäta KI67 före insatt hormonbehandling och 2–4 veckor efter. Man vet genom tidigare studier på hormonreceptorpositiv bröstcancer att ett KI67-värde lägre än 10 vanligen representerar en Luminal A- och att ett KI67-värde högre än 10 representerar en Luminal B-molekylär typ av bröstcancer.

Luminal A är den typ som bäst svarar på hormonell terapi. Man har visat i olika studier att PEPI-mätning stämmer väl överens med KI67 (Letrozol P024-studien och IMPACT-studien). I den på-

gående ACOSOGZ1031-studien, där man randomiserar postmenopausala kvinnor med hormonreceptorpositiv bröstcancer till neoadjuvant behandling med antingen letrozol, anastrozol eller exemestan kommer man att bestämma KI67 före behandling och efter 2–4 veckors hormonbehandling.

I de fall där KI67 ligger över 10 efter 2–4 veckors behandling erbjuds kemoterapi eller operation. Om KI67 ligger under 10 fortsätter den endokrina behandlingen tre månader och efter operationen bestäms PEPI, då man också tar ställning till om ytterligare behandling skall ges. Om PEPI är 0 och om det rör sig om en stadium I-tumör ges ingen kemoterapi.

Ett problem med studieupplägget är att mätningen av KI67 inte är standardiserad och kan skilja sig åt på olika laboratorier och med olika cytologer.

Ian Smith, the Royal Marsden Hospital, UK, kommenterade föredraget: Tanken att med KI67 preoperativt skapa sig en uppfattning om en patient skall ha kemoterapi eller inte är ekonomiskt lockande. I USA används Oncotype DX genmicroarray i samma syfte, men en sådan test kostar 3 925 dollar, 99 000 tester har gjorts i USA och det ökar explosivt.

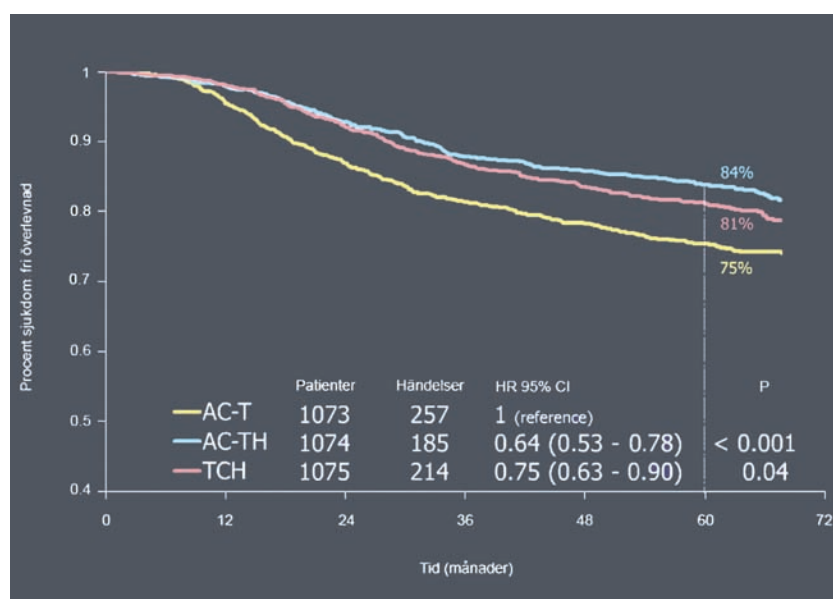
• Dennis Slamon, UCLA, USA, presenterade uppföljningsresultat av den adjuvanta trastuzumabstudien BCIRG 006 (abstrakt 62). I studien ingår 3 222 kvinnor. Randomisering skedde i tre armar: adriamycin/cyklofosfamid (AC) följt av docetaxel (D), AC följt av D plus trastuzumab (T) följt av T till summa ett år och D plus karboplatin gånger 6 följt av T till summa ett år. Sjukdomsfri överlevnad i denna uppföljning visade fördel för arm två när behandling med trastuzumab påbörjades samtidigt med docetaxel (figur 3).

Överlevnaden var också signifikant bättre för arm två. Effekten fanns både för hög- och lågriskcancer. Den tredje armen (utan antracyklin) visade inte på samma toxicitet som de övriga – både hjärtbiverkningar och leukemier undveks.

BIFOSFONATER OCH DENOSUMAB

• Rowan Chlebowski, UCLA, USA, visade på intressanta delresultat av den stora WHI-studien (Women's Health Initiative) (abstrakt 21). I studien ingår över 154 000 postmenopausala kvinnor.

SJUKDOMSFRI ÖVERLEVAD BCIRG 006-STUDIEN



Figur 3. Sjukdomsfri överlevnad vid den tredje planerade uppföljningen i BCIRG 006

Målsättningen var att se om bifosfonatbehandling på indikationen osteopeni/poros minskade risken för bröstcancer. Kvinnor med tidigare diagnos bröstcancer ingick inte i kohorten. Man korregerade för låg benmineraltätet (som i studier visat sig vara associerat med minskad risk för bröstcancer) genom att titta på antalet höftfrakturer.

Intressant resultat var att incidensen av DCIS (ductal cancer in situ) var högre hos de bifosfonatbehandlade 1,53/1 000 patientår än hos dem som inte tog bifosfonater 0,92/1 000 patientår (HR=1,59; 95 procent CI 1,09–2,33; p=0,002) (tabell 1).

• Gad Rennert, Carmel Medical Center, Haifa, Israel, presenterade en studie på 4 039 postmenopausala kvinnor som ingick i ett försäkringsprogram (abstrakt 27). 2 368 hade bröstcancer och 2 207 fungerade som kontroller. Svartfrekvensen hos dem med bröstcancer var 85 procent och i kontrollgruppen 51 procent. Kvinnorna tillfrågades om diet, vikt, ras och bifosfonatbehandling.

Det fanns många osäkerhetsfaktorer med studien: selektionsfaktorer och svårigheter att separera behandlingseffekt från grundstatus avseende reducerad bentäthet. Man fann dock att bröstcancer som uppstod under pågående bifosfonatbehandling signifikant oftare var starkt ER-positiva och högdifferentierade och icke signifikant mer HER2-nega-

tiva. Bifosfonatbehandling minskade signifikant risken för postmenopausal bröstcancer med 30 procent.

• Alison Stopeck, University of Arizona, USA, presenterade en randomiserad studie avseende skelethändelser vid skelettmetastaserad bröstcancer där denosumab jämfördes med Zometa. Denosumab var signifikant effektivare på så sätt att man registrerade färre skelethändelser hos dem som fått denosumab jämfört med Zometa. Dessutom påverkade inte denosumab njurarna negativt. Sjukdomsutvecklingen var dock densamma för denosumab och Zometa. Denosumab rekommenderades av föreläsaren åtminstone om man är orolig för njurfunktionen.

SPRIDD BRÖSTCANCER

• Konferensens mest charmerande talare David Miles, Mount Vernon Cancer Cen-

tre, Middlesex, UK, presenterade överlevnadsdata från AVADO-studien (abstrakt 41). I studien ingår bara kvinnor med första linjens metastaserande bröstcancer. Hälften av kvinnorna fick paklitaxel och bevacizumab, hälften fick paklitaxel och placebo. Förhoppningen att studien skulle visa överlevnadsvinst för bevacizumab grusades. Tiden till sjukdomsprogress var signifikant förlängd med knappt två månader med tillägg av bevacizumab.

Resultaten visade på signifikant bättre progressionsfri överlevnad (HR =0,67; 95 procent CI 0,54–0,83; p=0,0002) och overall response rate med bevacizumab-tillägget, ingen signifikant skillnad beträffande överlevnad (OS). Toxiciteten ökade inte med bevacizumab. En möjlig bidragande orsak till utebliven effekt på överlevnad kan ha varit att en del av dem som fick placebo tilläts få bevacizumab vid progress.

• RIBBON II-studien presenterades av Adam Brufsky, University of Pittsburgh, USA (abstrakt 42). I den här studien ingick kvinnor med spridd bröstcancer som tidigare behandlats och som nu fick andra linjens behandling. De fick olika typer av kemoterapier med tillägg av bevacizumab eller placebo. Inte heller här sågs någon överlevnadseffekt av bevacizumabtillägget (figur 4).

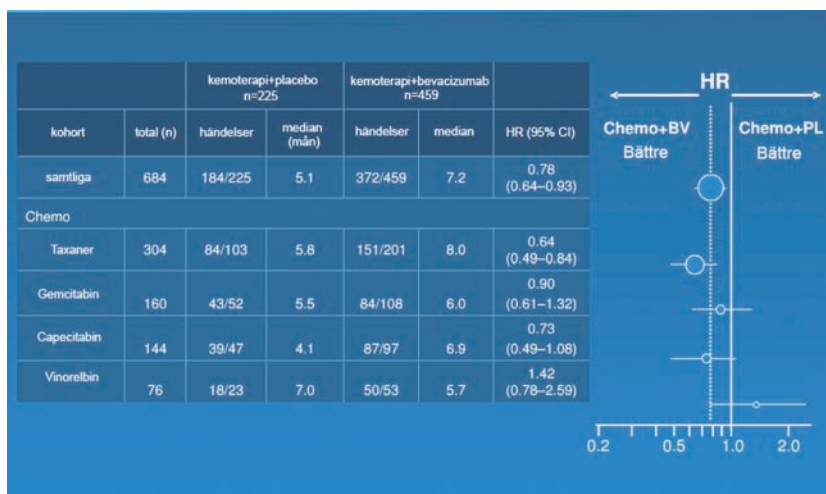
• Sorafenib (Nexavar), en multikinas-hämmare som visat god effekt vid njurcancer och hepatocellulär cancer, testas i olika studier för bröstcancer. Bondarde, Shatabadi hospital, Nashik, Indien, redogjorde för en prövning där sorafenib kombinerades med paklitaxel (abstrakt 44). Kombinationen gav ingen större toxicitet förutom hand-fot-syndrom, men gav också bara en trend till bättre effekt (PFS HR=0,78 inte signifikant).

INVASIV BRÖSTCANCER MED HÄNSYN TILL BEHANDLINGSTID MED BIFOSFONATER (N=9 741)

Antal år med bifosfonater	Hazard ratio	Konfidensintervall
Inga	1,0	
Mindre än 2 år	0,50	0,38–0,67
2 till 5 år	0,86	0,64–1,17
Mer än 5 år	0,83	0,53–1,27

Tabell 1.

KOHORTSPECIFIK ANALYS AV PFS (INTENTION TO TREAT)



Figur 4. Progressionsfri överlevnad (PFS) med olika kemoterapier med eller utan bevacizumab. Det var endast kombinationen vinorelbin och bevacizumab som inte visade förlängd PFS.

- José Baselgas, Vall D'Hebron-universitetet, Barcelona, presenterade SOLTI 0701-studien där sorafenib kombinerades med capecitabin (abstrakt 45). Tillägget av sorafenib till capecitabin för kvinnor med spridd bröstcancer visade på en signifikant förbättrad progressionsfri överlevnad (PFS) från 4,1 till 6,4 månader (HR=0,576; p=0,0006, men behandlingen gav en större toxicitet, bland annat i form av hand-föt-syndrom. En fas III-studie med sorafenib och capecitabin startas under 2010.

- När sunitinib, en annan multikinashämmare, jämfördes med capecitabin i en studie där kvinnor med spridd bröstcancer ingick visade sig sunitinib inte vara bättre än capecitabin (abstrakt 46). Studien presenterades av C Barrios, PUCRS School of Medicine, Porto Alegre, Brasilien. Hans slutsats blev att sunitinib inte bör rekommenderas som

singelbehandling till kvinnor med spridd bröstcancer.

- Kim Blackwell, Duke University, North Carolina, USA, presenterade en studie där tyrosinkinashämmaren lapatinib kombinerades med trastuzumab till kvinnor med tidigare behandlad HER2-positiv spridd bröstcancer på ett framgångsrikt sätt (abstrakt 64). I median hade studiedeltagarna tidigare genomgått tre olika regimer med kemoterapi och trastuzumab. 148 kvinnor randomiserades till enbart lapatinib och 148 till lapatinib och trastuzumab. 52 procent av dem som fått bara lapatinib fick lapatinib tillsammans med trastuzumab efter progress. Överlevnaden var trots crossover signifikant bättre för dem som initialt fick lapatinib och trastuzumab; 60,7 veckor jämfört med 41,4 för lapatinib enbart (HR 0,74; 95 procent CI 0,57-0,97; p=0,026).

- Jonas Bergh, Karolinska universitetssjukhuset, Solna, presenterade FACT-studien, där 514 kvinnor med spridd bröstcancer randomiserades till anastrozol eller anastrozol plus fulvestrant (abstrakt 23). Tillägget av fulvestrant till anastrozol visade inte på någon nytta avseende sjukdomsprogress eller svarsfrekvens.

NYTT ANTI HER2-KONJUGAT

- T DM1 (trastuzumab DM1) är en ny drog där man kopplat ett högpotent

antimikrotubuliderivat till trastuzumab. Man tror att T binder sig till HER2-receptorn och avger DM1 intracellulärt. I den här studien ingick 110 tidigare tungt behandlade kvinnor med HER2-positiv spridd bröstcancer. Overall response rate (ORR) var primärt slutmål. Sekundärt slutmål var clinical benefit rate (CBR). T DM1 tolererades väl och innebar ingen ökad hjärttoxicitet.

T DM1 visade på klar antitumöreffekt på tidigare tungt behandlade patienter (ORR: 32,7 procent och CBR: 44,5 procent). Onekligen ett lovande preparat där man med spänning väntar på fas III-data (abstrakt 710).

- Martine Piccart, Jules Bordet Institute, Bryssel, höll en lysande föreläsning om klinisk bröstcancerforskning. Hon är själv en av de ledande i BIG (Breast International Group) och hon beskrev utvecklingen från trevande små studier till större studier där många center involveras.

Från att ha trott att en viss strategi passar alla är man nu i ett läge där molekylärbiologi måste inkorporeras i nästan varenda klinisk prövning. I dag har BIG-gruppen 45 forskargrupper i 38 länder och fler än 70 000 patienter är involverade i fler än 30 studier.

Hon redogjorde för gruppens misslyckade studier som till exempel CASA BIG 01 05 där man ville undersöka nytan av metronomisk CM-behandling, men man fick endast in 77 patienter av drygt 1 200 planerade. Hon varnade för ökande och oerhört kostnadskrävande polyfarmakologi med tillägg av målriktade droger till existerande "best practice".

TRANSBIG/MINDACT-studien där man evaluerar 70 gensignaturer för att på sikt kunna avgöra vilka patienter som verkligen inte behöver kemoterapi såg hon som exempel på verkligt god klinisk forskning. Ett annat exempel på god forskning, enligt Martine Piccart, är "The POETIC study" där man ger neoadjuvant hormonbehandling och bedömer förändringarna som uppstår i genexpressionsmönstret.

Det spelar inte någon större roll vad Martine Piccart pratar om, hon är alltid klok och njutbar att lyssna till och hon får bli ett avslut på denna rapport.



Dött lopp! Det är bra att också helt negativa studier som FACT-studien och TEAM-studien får uppmärksamhet och presenteras muntligen!

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





Svensk onkologisk förenings höstmöte

ONKOLOGI

STÄMMANS LIVLIGASTE SEKTION

SOF:s höstmöte samlade över 250 deltagare. Mötet hölls i samband med Läkarestämman på Stockholmsmässan i Stockholm och onkologisektionen var en av stämmans livligaste, med många deltagare både i föreläsningar och i utställning. Aktuell svensk cancerforskning presenterades i föredrag och postrar parallellt med flera intressanta tvärdisciplinära symposier. Överläkare **Sara Kinhult**, Skånes onkologiska klinik, Lund, refererar mötet.

Ordförande **Elisabet Lidbrink** hälsade alla hjärtligt välkomna i höstmörkret. Därefter inleddes mötet med två state of the art-föreläsningar. Först ut var **Claes Mercke** från Stockholm, som gav en översikt över behandling av huvud-hals-tumörer. I Sverige insjuknar varje år 1 400 personer med olika tumörer i munhåla och svalg. Det är alltså knappt tre procent av alla nya cancerfall. Samtidigt är det egentligen flera olika sjukdomar, eftersom tumörer i olika delar av huvud-halsområdet beter sig på olika sätt.

Olika riskfaktorer, där tobak, alkohol och olika virusinfektioner tillhör de viktigaste, ger också olika karaktäristika hos tumörerna. Det här gör det svårt att göra studier med enhetliga material.

Att nå lokal tumörkontroll är ett viktigt behandlingsmål, eftersom lokalt och regionalt tumöråterfall är den viktigaste dödsorsaken hos denna patientgrupp. Men även nya primärtumörer ("second primary") och andra sjukdomar orsakade av samma riskfaktorer (exempelvis hjärt-kärlsjukdom) är betydande dödsorsaker.

Kirurgi och radioterapi är sedan länge hörnstenarna i behandlingen. För de flesta patienter blir det aktuellt med kombinationsbehandling. Den tekniska utvecklingen har ökat chansen för patienterna att kunna se fram mot ett drägligt liv efter avslutad behandling. Men fortfarande finns betydande biverkningar med till exempel försämrad sväljning, talpåverkan och förändrat utseende efter kirurgi, liksom trismus, xerostomi, fibros och vävnadsskada efter strålbehandling.

Farmaka intar också en allt större plats i primärbehandlingen. Cytostatika ges oftast i form av cisplatin under strålbehandling och nyare målriktade molekyler, exempelvis EGF-receptorhämmare, utprövas också under strålbehandling.

Konkomitant cisplatin har tydligt visat en överlevnadsvinst, medan neoadjuvant cytostatika före radioterapi eller kirurgi inte lyckats uppnå lika tydliga vinster. Att kunna välja rätt behandling för den enskilde patienten är fortfarande en utmaning.

MALIGNA SARKOM

Martin Erlanson från Umeå introducerade sedan **Jean Yves Blay** från Lyon, som talade om behandling av maligna sarkom. Sarkom är en ovanlig tumörsjukdom, och mycket heterogen, vilket gör att det finns få randomiserade studier. Det finns stora variationer i histologiskt utseende, tumörgrad och ursprungsvävnad.

Med allt fler identifierade genetiska förändringar som karaktäriserar olika typer närmar man sig alltmer en molekylär klassifikation, med fem olika molekylära grupper. Dessa består av en grupp med kinasmutationer, som i GIS; en grupp med translokationer som ger fusionsgener, som i Ewingsarkom eller synovialt sarkom; amplifiering som ses i liposarkom; geninaktivering som till exempel i rabdoid tumör, och till sist gruppen med mer komplexa genetiska förändringar som man kan se i leiomyosarkom.

Ytterligare forskning kan mycket väl komma att identifiera fler grupper.



När det gäller den lokala behandling-
en av sarkom finns total konsensus: be-
dömning, inklusive granskning av en
biopsi, ska göras av ett högspecialiserat
center för att få en precis diagnos.

Resektionen ska ske 'en bloc', alltså i
ett stycke, och om möjligt konservativt
– annars kan neoadjuvant cytostatika el-
ler strålbehandling bli aktuellt. Trots
stor enighet om detta sker det inte alltid,
med ökande risk för dåligt planerade
biopsier och överraskningsfynd vid ope-
ration.

Strålbehandling används både pre-
och postoperativt, vid djupt belägna
och/eller stora tumörer och vid hög tu-
mörgrad. Cytostatika används i viss mån
adjuvant, men kanske framförallt vid
mer avancerad sjukdom, där klassiska
substanser är doxorubicin, ifosfamid och
DTIC.

”En cancerdiagnos innebär förändring av fysiska och mentala förmågor, roller och kroppsuppfattning.”

I dag finns många nya, intressanta
substanser, som trabectedin (Yondelis),
som vid flera diagnoser ger ganska låg
andel objektiva responser, men däremot
hög andel patienter med stabil sjukdom.
Vid till exempel myxoitt liposarkom har
man i stället sett 45 procent total re-
spons (overall respons, OR) och 45 pro-
cent minimal respons eller stabil sjuk-
dom, alltså 90 procent sjukdomskon-
troll!

Att man kan identifiera en genetisk
förändring innebär dock inte att denna

är betydelsefull för tumörens biologi,
vilket är en viktig faktor bakom studier
som inte lyckats påvisa effekt av nya
substanser. Trots ökat genuttryck av en
relevant receptor som HER1 i synovialt
sarkom hade gefitinib ingen effekt. Li-
kaså finns mycket arbete kvar att göra
vad gäller sekvens och kombination av
målriktade substanser och cytostatika.

ARETS TUMÖRNYHETER

En trevlig session vidtog sedan, där kol-
legor från olika håll i landet presente-



rade årets nyheter inom några tumörområden. **Gustav Ullenhag** från Uppsala inledde med att presentera flera olika studier gällande gastrointestinala tumörer. TOGA-studien har visat två månaders överlevnadsvinst med tillägg av trastuzumab till cisplatin plus 5FU eller capecitabin vid HER2-positiv ventrikelcancer.

Tillägg av cetuximab eller panitumumab till Folfox eller Folfiri vid koloncancer i första eller andra linjens palliativ behandling har däremot inte givit signifikant överlevnadsvinst – kanske behöver även BRAF analyseras förutom KRAS.

Sara Alkner från Lund gav ett axplock av viktiga bröstcancerstudier. BIG 1-98 randomiserade patienter mellan adjuvant behandling med antingen bara tamoxifen, bara letrozol eller sekventiell

behandling. Vid monoterapi ger letrozol bättre sjukdomsfri överlevnad, medan sekventiell behandling med letrozol följt av tamoxifen respektive tamoxifen följt av letrozol inte signifikant skiljer sig åt.

Vid generaliserad bröstcancer har man studerat tillägg till letrozol av lapatinib, en tyrosinkinashämmare som påverkar HER2, och hos patienter med HER2-positiva tumörer förlängs sjukdomsfri överlevnad från 3 till drygt 8 månader, medan total överlevnad inte är signifikant olika.

Per Sandström från Stockholm redovisade spännande nyheter inom urologisk onkologi. Abirateron representerar ett nytt behandlingskoncept i hormonrefraktär prostatacancer, där man kan få långvarig PSA-respons vid progressiv sjukdom efter tidigare kastrationsbehandling. Abirateron hämmar CYP 17,

ett viktigt enzym i androgen- och östrogensyntes, och verkar ge acceptabla biverkningar, med framför allt ödem och hormonpåverkan. I njurcancerbehandling kommer allt fler tyrosinkinashämmare och trenden går mot allt "smutsigare" substanser som hämmar flera receptorer.

Även inom lungcancerområdet pågår många studier med målriktade substanser, och **Simon Ekman** från Uppsala redovisade ett par studier där man gav underhållsbehandling efter konventionell cytostatika med EGFR-hämmaren erlotinib, kombination av erlotinib och VEGF-hämmaren bevacizumab, eller pemetrexed. Man ser klart signifikanta effekter på både sjukdomsfri och total överlevnad, men frågan kvarstår om det kanske skulle vara lika bra att ge substanserna vid progress i stället.



KLINISK POSTERPROMENAD

Efter lunch följde en postersession i form av en posterpromenad med kort presentation och möjlighet till frågor. Glädjande nog var en stor andel av posterbidragen direkt kliniskt förankrade, med frågeställningar från vårt dagliga arbete.

Onsdagen avslutades med ett symposium om ärftlig cancer, modererat av **Richard Rosenquist Brandell** från Uppsala. I Sverige finns ett samarbete i den nationella onkogenetikgruppen som har fastställt nationella riktlinjer för bedömning och omhändertagande av patienter med risk för ärftliga tumörer. I samarbetet ingår onkologer, kliniska genetiker men även andra specialister.

Brita Arver från Stockholm arbetar med ärftlig bröst- och ovarialcancer. Var tionde kvinna får bröstcancer och i 25 procent av fallen är familjefaktorer av betydelse, medan 5–10 procent är ärftlig bröstcancer. De två identifierade generna BRCA1 och BRCA2 är tumörsuppressorgener och har man redan en mutation i en allel räcker det att man får en mutation även i den andra allelen för att insjukna tidigare och oftare i bilateral och multifokal bröstcancer.

BRCA-proteinets normala funktion är att reparera dubbelsträngsbrott, vilket ger en öppning för behandling med hämmare av PARP-enzymet, som lagar enkelsträngsbrott. För att bedöma riskerna när man inte hittat någon mutation används riskbedömningsprogrammet BOADICEA där man lägger in olika kliniska faktorer och får fram livstidsrisken för att utveckla bröstcancer, risken för kontralateral sjukdom, ovarialcancer och risken att ha mutation i BRCA1 eller BRCA2.

Detta instrument utvecklas kontinuerligt och har blivit ett viktigt redskap i rådgivningen. Studier pågår för att värdera vilken röntgenuppföljning som är mest pålitlig och resultaten hittills talar för att magnetröntgen har störst betydelse, särskilt vid BRCA1-mutation.

Profylaktisk kirurgi med bilateral mastektomi och bilateral salpingooforektomi är också framgångsrika i att reducera risken att insjukna i både bröst- och ovarialcancer.

Kolorektal cancer är en annan viktig cancerform där det finns stor okunskap inom läkarkåren om de ärftliga faktorernas betydelse. **Mef Nilbert**, verksam i



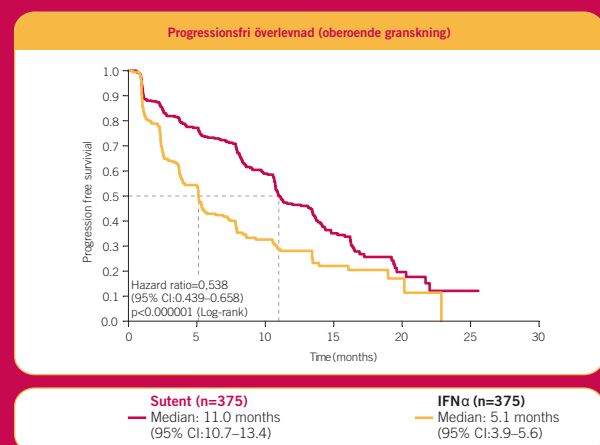
Svenska nationella riktlinjer för behandling av njurcancer

Sutent® är den perorala tyrosinkinashämmaren som rekommenderas av såväl EAU som den svenska vårdprogramsguppen i monoterapi vid första linjens behandling av spridd njurcancer med god/intermediär prognos¹

Studiedesign²:

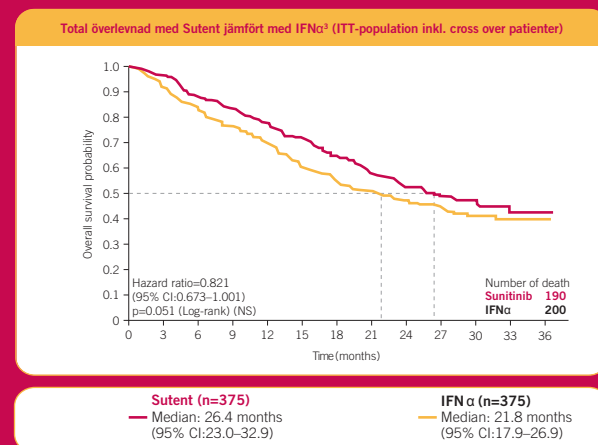
- En randomiserad, jämförande, internationell multicenterprövning i fas III på tidigare obehandlade patienter med histologiskt bekräftad mRCC. Första linjens behandling med Sutent 50mg (oralt) en gång om dagen (4/2 Schema) v.s. IFN α 3 x per vecka (subkutant) Vecka 1: 3 ME, vecka 2: 6 ME, vecka 3 och vidare: 9 ME. (n. 750)
- Behandlingssvar bedömt av en oberoende central granskningskommitté

Primär endpoint: progressionsfri överlevnad



- Sutent ökar den progressionsfria överlevnaden jämfört med interferon alfa vid metastatisk klarcellig njurcancer hos patienter som är obehandlade och med god/intermediär prognos (11 månader, mot 5 månader för interferon alfa $p<0.001$).¹
- Livskvaliteten i sutentgruppen avseende skalorna FKS1, FACT-G rapporterades också som högre än livskvaliteten i IFN α gruppen ($p<0.001$).²

Sekundär endpoint: total överlevnad



- Överlevnadsanalysen inkluderar patienter som randomiserades till IFN α och som efter progredierande sjukdom bytte till Sutent enligt studieprotokollets anvisningar.³
- Patienter som fick Sutent i första linjen hade en median total överlevnad på 26,4 månader.³

Referenser: 1) Svenska nationella riktlinjerna för njurcancer samt EAU riktlinjer. 2) Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2007;356:115-24. 3) Hutson et al. Sunitinib (SUTENT) for the treatment of metastatic renal cell carcinoma. Expert Rev. Anticancer Ther. 8(11), 1723-1731 (2008).
Sutent (sunitinibmalat). Rx. Ingår i läkemedelsförmåner. 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: 12,5 mg kapslar 30 st/blister 28 st, 25 mg kapslar 30 st/blister 28 st, 50 mg kapslar 30 st/blister 28 st. För mer information se www.fass.se. November 2007.

Köpenhamn, berättade att upp till en tredjedel av kolorektal cancer har ärftliga (del-)orsaker. Även här är tumorsuppressorgener viktiga, där mutationer i mismatchrepair-gener (som reparerar felaktigt infogade nukleotider i DNA) ger upphov till flera olika syndrom.

Familjehistoriken ger en ledtråd – när två eller fler släktingar insjuknat, särskilt under 50 års ålder och med multipla tumörer finns det en stark misstanke om autosomalt dominant ärftlighet.

Det finns ovanliga polyposyndrom som FAP och MYH, med i princip 100 procent risk att insjukna i kolorektal cancer, och vanligare ärftlig icke-polypos koloncancer, som finns hos minst 500 familjer i Sverige. Hos mer än 50 procent av familjära fall hittar man dock inget specifikt syndrom.

Koloskopi vartannat år från 20–25 års ålder har starkt vetenskapligt stöd, för att tidigt upptäcka tumörer. Även andra maligniteter har ökad risk: endometriecancer, urinvägscancer och ventrikeltcancer. Mutationer i mismatchrepair-gener verkar kunna ge sämre svar på vanliga cytostatika som används vid behandling av kolorektal cancer, varför diagnostik med färgning för dessa borde göras, åtminstone för yngre patienter.

Yvonne Brandberg från Stockholm avslutade med de psykologiska aspekterna på ärftlig cancer. Anlagstestning för med sig positiva och negativa effekter, både om man visar sig vara bärare eller inte, och inte alla väljer att testa sig.

FAKTORENER FÖR ETT BRA LIV

Torsdagen inleddes med ett symposium om palliativ cytostatikabehandling, lett av **Peter Strang**, Stockholm. Tillsammans med **Roger Henriksson**, Stockholm och **Maria Jakobsson**, Norrköping, lade han fram synpunkter från olika perspektiv om cytostatikabehandling i livets slutskede. Chansen till behandling som ger meningsfull livsförlängning utan oacceptabla biverkningar, kostsamma preparat utan större effekt hos döende patienter, modet att våga säga nej till behandling och ge andra perspektiv som kan ge hopp om att leva bra den sista tiden, allt detta är viktiga faktorer som påverkar hur behandling sker under patienternas sista tid.

Stödet runt patienten och anhöriga har stor betydelse för att man ska kunna

avstå från att använda "cytostatika som psykoterapi" – men å andra sidan kan cytostatika ha god symtomlindrande effekt även om inte överlevnadsvinsten är så stor.

I diskussionen blev det tydligt att balansgången mellan överbehandling och

underbehandling kan vara svår men viktig, och att tid kontra livskvalitet är den grundläggande frågan, med olika svar för oss alla.

Julio Celis från Köpenhamn höll årets Nina och Jerzy Einhorn-föreläsning. Proteomik, att titta på många proteiner på samma gång, har blivit en viktig del av den translationella forskningen. Målet är att identifiera biomarkörer och nya målsubstanter för terapi.

En viktig vinst med biomarkörer kan vara att upptäcka cancer tidigt, för att därigenom även kunna sätta in behandling tidigt och minska dödligheten. För att kunna identifiera sådana, letar man efter proteiner som finns både i tumör och normalvävnad, hos en individ och så småningom hos många individer. Sedan testas proteinkandidaterna hos friska personer, för att bestämma sensitivitet och specificitet. Allt detta innebär mycket arbete, inte minst som man behöver mer än ett protein.

Proteomik kan även användas för att hitta proteiner som hjälper till att gruppera tumörer i subtyper, och kanske för att kunna identifiera premaligna förstadier som också kan ge möjligheter för tidig upptäckt.

FRÅN HALSTED TILL ST GALLEN

I årets fria föredrag presenterades bland annat epidemiologiska data om cancerincidens i södra Sverige, och data från det relativt nyetablerade kvalitetsregistret för huvud- och halscancer.

"Från Halsted till St Gallen" var titeln på **Arne Wallgrens** högtidsföreläsning om bröstcancerkirurgi. Han gav en intressant översikt över utvecklingen av primär behandling av bröstcancer.

William S Halsted, som även introducerade gummihandskar, och kokain för ledningsanestesi, presenterade redan 1894 sina resultat – och detta i en tid när många tvivlade på om det över huvud taget lönade sig att operera bröstcancer! Han introducerade begreppet

"Närstående sköter minst två tredjedelar av vården av cancerpatienter."

"the complete operation", som innebar blockresektion av bröst inklusive hud, fascia, pectoralmuskel och axillinnehåll, vilket sedan fick sekundärläka.

Halsteds metod var standard fram till åtminstone 1940-talet, inte minst i USA. Professor Wallgren visade också den successiva utvecklingen av strålbehandling, liksom adjuvant endokrin behandling, där radiologisk kastration prövades redan under 1900-talets allra första år. Resultat med adjuvant cytostatika började publiceras på 1970-talet, och sedan början av 1980-talet hålls vartannat år Early Breast Cancer Conference i St Gallen, där man utarbetar konsensusdokument om adjuvant behandling av bröstcancer.

Den innehållsrika torsdagen avslutades med ett symposium om canceranhörigas dubbla roller: person i kris och informell rådgivare, lett av **Yvonne Brandberg**, Stockholm. En cancerdiagnos innebär förändring av fysiska och mentala förmågor, roller och kroppsuppfattning. Kvinnor har ofta lättare att berätta för omgivningen, vill prata mer om situationen, medan män hellre håller det inom familjen. Som anhörig drabbas man ofta av skuldkänslor för att man, samtidigt som man vill hjälpa och stödja, också kan bli trött på situationen och önska att allt var som förut.

Om sjukvården kan ge trygghet så underlättar det mycket – hög tillgänglighet och kompetens, tydlig vilja att ta tag i aktuella problem, och informera om väntade förändringar, avlastning av ansvar.

Peter Strang tog sedan vid och tog upp palliativa och existentiella aspekter. Närstående sköter minst två tredjedelar av vården av cancerpatienter. Detta är



ofta något man önskar, men samtidigt är det både fysiskt och psykiskt tungt, man måste ta stort ansvar och kunna hantera sina egna känslor. Sjukvården kan behöva acceptera att det funnits dåliga relationer mellan patient och anhöriga sedan tidigare, och att det inte kan repareras i livets slutskede.

Tydlig information om symtom, om åtgärder, om vad som kommer att hända är viktiga faktorer för att göra ångesten mer hanterbar och stödja möjligheterna för vård i hemmet.

NEUROENDOKRINA TUMÖRER

På fredagsmorgonen presenterade **Ursula Falkmer**, Jönköping, symposiet "Neuroendokrina tumörer – diagnostik och behandling". **Anders Sundin** från Stockholm inledde med en serie väl valda diagnostiska bilder, som representerade ett axplock av neuroendokrina tumörer och även visade svårigheterna att applicera etablerade kriterier som Recist i många situationer.

Han drog slutsatsen att växlande användning av ultraljud och datortomografi kan ge bättre kartläggning, att magnetrontgen borde användas mer och att octreotidscintigrafi och positronemissionstomografi är viktiga komponenter.

Dan Granberg, Uppsala, gick igenom behandlingsalternativen för neuroendokrina tumörer, med kirurgi, bioterapi med interferon alfa och somatostatinanaloger, cytostatika, lokal behandling av levermetastaser med embolisering och radiofrekvensablation och målriktad strålterapi, framför allt lutetiumoctreotat, vilken riktar sig mot (ofta funktionella) somatostatinreceptorer.

Benmärg och njurar är dosbegränsande organ för den sistnämnda behandlingen med lutetium, och **Mattias Sandström** från Uppsala avslutade med en redogörelse för in vivo-dosimetri, som blir viktig för att kunna maximera tumördos och minimera biverkningar hos den enskilde patienten.

Tre av årets onkologiska nyblivna medicine doktorer fick äran att presentera sina avhandlingar. **Magdalena Adde** från Uppsala har studerat behandling av aggressiva B-cellslymfom, utvärderade med positronemissionstomografi,

och hennes resultat har satt avtryck i kliniken, med komplettering av CNS-profylax med metotrexat vid behandling med rCHOEP-14 av högriskpatienter, liksom rekommendation av högdosbehandling vid första recidiv av transformerat follikulärt lymfom.

Emma Niméus-Malmström, Lund, har letat markörer för vilka bröstcancerpatienter som får återfall trots adjuvant cytostatika och strålbehandling. Hon har lyckats få fram en genprofil som med hög säkerhet identifierar de patienter som får lokalrecidiv trots strålbehandling och som kanske i stället skulle mastektomeras eller få annan behandling. Om resultaten kan valideras planerar man för en prospektiv studie.

Stereotaktisk strålbehandling av icke småcellig lungcancer, icke operabla patienter i stadium I, presenterades av **Pia Baumann**, Stockholm. Behandlingen ges med stereotaktisk kroppsram, och hennes studier visar att det kan ges med hög lokal kontroll och måttlig toxicitet, både akut och på längre sikt. I dag är detta accepterat som standardbehandling i stora delar av världen och i Sverige pågår nu en randomiserad studie, där man jämför med konventionell strålbehandling.

Avslutningsvis fick **Lars Pählman**, Uppsala, redovisa lärdomar från Nationella kvalitetsregistret för rektalcancer, ett mönster för övriga tumörgrupper. Registret startade på grund av dåliga resultat, med till exempel mer än 30 procent lokalrecidiv. Registret ger årlig feedback om resultat på nivåer från nation ner till individuell kirurg, och successivt har komplikationer minskat och behandlingsresultat förbättrats så att Sverige i dag står i den unika situationen att ha bättre resultat än man har för koloncancer!

Under de senaste åren kan man se att cytostatikabehandling preoperativt ökar, men också att det fortfarande finns stor variation mellan hur många patienter som diskuteras på multidisciplinär konferens. Nu väntar man på att börja registrera onkologiska data, där patienterna kommer att följas upp en gång per år under fem års tid.

SARA KINHULT, ÖVERLÄKARE, SKÅNES ONKOLOGISKA KLINIK, LUND
SARA.KINHULT@SKANE.SE



LymFA2

En interaktiv utbildning om lymfom och KLL

Plats och tid: Sigtuna den 12-13 april 2010

LymFA kurserna är interaktiva utbildningar som utgår från verklighetsbaserade patientfall. LymFA 2 syftar till att uppdatera deltagaren på flera områden och utmana svåra frågeställningar under fallpresentationer och diskussioner.

LymFA 2 innehåller särskilt komplicerade patientfall och belyser även patologens dilemma och frågeställningar samt hur detta påverkar det kliniska handläggandet.

LymFA 2 vänder sig till dig som är färdig specialist inom hematologi eller onkologi och som har minst två års klinisk erfarenhet av lymfom och/eller KLL.

Innehåll

LymFA 2 kommer att belysa och diskutera särskilt komplicerade patientfall med diagnoser som:

- Yngre KLL-patient med dåliga prognostiska markörer
- Svårbehandlat T-cellslymfom i huden (mykosis fungoides)
- Burkittlymfom gränsande till DLBCL
- Anaplastiskt storcelligt lymfom
- Waldenström's makroglobulinemi och lymfoplasmacytiskt lymfom (immunocytom)
- Posttransplantationsrelaterat lymfom
- Transplantationsrelaterat lymfom
- Patientfall där det kan vara lätt att missa differentialdiagnos

Falldiskussionerna kompletteras med föreläsningar av Docent Hans Hagberg, Uppsala "Vad är nytt inom lymfom- och KLL området" och av Docent Mats Ehinger, Lund "Ställ patologen mot väggen".

Kostnaden för kursen är 2.000 kr, varav 1500 kr avser 50 % av kost och logi. Sista anmälningdag är 12 mars 2010. Anmälningssblanketter och detaljerat program har skickats till huvudman, vars godkännande krävs för deltagande.



IPULS har granskat och godkänt denna utbildning. Fullständig utbildningsbeskrivning finns på www.ipuls.se IPULS-nr: 20090397



Till patienter med KML i kronisk fas med resistens eller intolerans mot imatinib



En tablett. En gång dagligen.
Kan tas med eller utan mat och dryck.

SPRYCEL
dasatinib

100 mg en gång dagligen.
En enkel dosering för dina KML-patienter.

Sprycel® (dasatinib) Proteinkinashämmare, ATC-kod L01XE06.

Indikationer: Sprycel är indicerat för behandling av vuxna med kronisk myeloisk leukemi (KML) i kronisk fas, accelererad fas eller blastkris, med resistens eller intolerans mot tidigare behandling inklusive imatinib mesylat. Sprycel är också indicerat för behandling av vuxna med Philadelphia-kromosom-positiv (Ph+) akut lymfatisk leukemi (ALL) och lymfoid blastisk KML med resistens eller intolerans mot tidigare behandling. Varningar/försiktighet: Behandling ska inledas av läkare med erfarenhet av att diagnostisera och behandla patienter med leukemi. Dosminskning kan behövas i vissa fall av påverkan på blodbildningen eller vid svår vätskeretention. Sprycel kan interagera med läkemedel som metaboliseras av CYP3A4. Styrkor och förpackningar: 20 mg, 50 mg och 70 mg: 60 filmdragerade tabletter/förp. 100 mg: 30 filmdragerade tabletter/förp. Ytterligare information: Sprycel är receptbelagt och förmånsberättigat. För fullständig information och pris, se www.fass.se. Texten är baserad på produktresumé: Juli 2009

Bristol-Myers Squibb, Box 15200, 167 15 Bromma, Tel. 08-704 71 00



Bristol-Myers Squibb

Tel. 08-704 71 00 www.bms.se



Att blockera signalvägar på insidan ger hopp om livet på utsidan

Tyverb i kombination med capecitabin erbjuder en behandlingsmöjlighet för ErbB2 (HER2)-positiv avancerad eller metastaserande bröstcancer, där patienten tidigare fått antracyklin och taxan samt trastuzumab behandling vid metastaserad sjukdom.

Tyverb (lapatinib) R_x, EF

Indikation: Tyverb i kombination med capecitabin är indicerat för behandling av patienter med avancerad eller metastaserad bröstcancer, vars tumörer överuttrycker ErbB2 (HER2). Patienterna skall ha progredierat i sin sjukdom efter tidigare behandling som måste ha innehållit antracyklin, taxan och behandling med trastuzumab vid metastaserad sjukdom.
Dosering: 5 tabletter per dag kontinuerligt till progress.
Styrka och förpackning: 250mg per tablett, 70 tabletter per förpackning.
Texten är från produktresumén 090226.

För fullständig information om varningar, föreskrifter och aktuellt pris var god se:
www.fass.se

Referens:
Tyverb produktresumé, SPC 2008