

Onkologi

i sverige •

den oberoende
tidningen för
svensk cancervård



Etisk utmaning
att screena ärftlig
pankreascancer

CTOS CHICAGO:
Samlande möte för
sarkomintresserade

**Bilden ljusnar för
melanombehandling**

Cancerfonden satsar på bredd

Hjälp till att förebygga cytostatikainducerat illamående och kräkningar innan de uppstår

Lägg till EMEND® eller IVEMEND®!



EMEND och IVEMEND ges som en del av kombinationsterapi med följande 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 (aprepitant) Antiemetikum efter kemoterapi – substans P-antagonist (Rx; F; SPC Oktober 2011) hård kapsel 80 mg, 125 mg, 80 mg + 125 mg. **Dosering EMEND:** Dag 1: Emend 125 mg oralt en gång dagligen en timme före påbörjande av cytostatikabehandling. Dag 2 och 3: Emend 80 mg oralt dagligen.

IVEMEND (fosaprepitant) Antiemetikum efter kemoterapi – substans P-antagonist (Rx; EF; SPC Juni 2011) Pulver till infusionsvätska 150 mg. **Dosering IVEMEND:** Dag 1 (endast): IVEMEND 150 mg administreras som infusion under 20-30 minuter och inleds cirka 30 minuter innan cytostatikabehandling.

Kontraindikationer: Överkänslighet mot fosaprepitant, aprepitant, polysorbat 80 eller något annat hjälpämne. EMEND/IVEMEND skall ej administreras samtidigt med pimoizid, terfenadin, astemizol eller cisaprid. Aprepitants respektive fosaprepitants 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/IVEMEND ska inte användas under graviditet annat än då det är absolut nödvändigt.

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



Box 7125, 192 07 Sollentuna, 08-578 135 00

EMEND®
(aprepitant, MSD)

IVEMEND®
(fosaprepitant dimeglumin, MSD)

Förebygger från start



Det ljusnar så sakteliga

Jag hoppas att ni haft sköna helger.

Här i Gustavsberg har det börjat ljusna lite tidigare på morgonen. Blåmesar och talgoxar tror att våren är här och har satt igång med vårsången. Trevligt att lyssna på även om jag vet att det är några månader kvar innan det ska vara dags enligt kalendern.

För läsarna av Onkologi i Sverige finns det däremot redan nu anledning att sjunga för en ljusare framtid för många cancerformer. I detta nummer kan ni till exempel i olika artiklar läsa om framgångar för forskningen inom melanom, bröst- respektive ovarialcancer. Vi har också äran att återge ASCO-panelens årliga sammanställning av genombrott och viktiga fynd inom den onkologiska forskningen som tidigare varit publicerad i den internationella tidskriften *Journal of Clinical Oncology*.

Vidare finner ni som sig bör ett par referat från internationella kongresser, bland annat CTOS i Chicago och bröstcancerkonferensen i San Antonio. Dessutom en text om komplementär medicin och lite till.

Trevlig läsning!

Patrik Gustavsson
Chefredaktör

redaktionsråd



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



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



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



Elisabet Lidbrink
Överläkare
Radiumhemmet
Karolinska Universitets-
sjukhuset

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

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

ISSN1653-1582© Pharma Industry Publis-
hing AB 2005



Du planerar dina patienters kemoterapi. Nivestim™ skyddar dem under resans gång.



Med Nivestim™, ett nytt dagligt G-CSF¹ (filgrastim) godkänt av EMA och med samma indikationer som Neupogen®, kan du fortsätta behandla cancer och minska risken för neutropeni.



Unik
lågviktsdos
12 ME!
(120 µg)

Nivestim™ är jämförbart med Neupogen® vad gäller effekt², säkerhet², och kvalitet, vilket är en förutsättning för ett godkännande från EMA.

Nivestim™ har dessutom fördelar som¹:

- Fler styrkor
- Smart förpackning
- Inbyggt nålskydd
- 7 dygns hållbarhet i rumstemperatur³

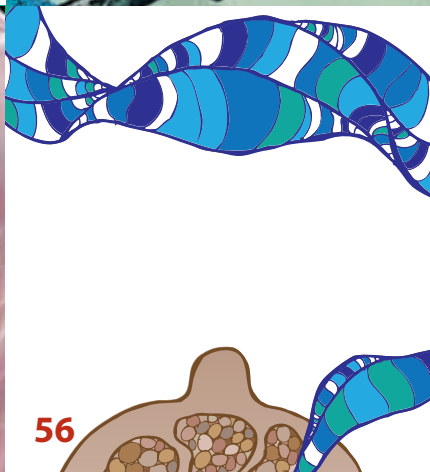
nivestim
filgrastim

Skyddar patienter under deras resa

Hospira Nordic AB, Box 34116, 100 26 Stockholm. Besöksadress: Rålambsvägen 17 16 tr.
Tel +46 8 672 85 00, fax +46 8 672 85 01, info.se@hospira.com, www.hospira.com

Indikationer: För att reducera durationen av neutropeni och incidensen av febril neutropeni hos patienter som behandlats med etablerad cytotoxisk kemoterapi för malignitet (gäller ej vid kronisk myeloisk leukemi och myelodysplastiska syndrom) och för att reducera durationen av neutropeni hos patienter som genomgår myeloablativ terapi följt av benmärgs-transplantation och som bedöms utsättas för ökad risk av förlängd svår neutropeni. Säkerheten och effekten av filgrastim är densamma för vuxna och barn som får cytotoxisk kemoterapi. För mobilisering av perifera stamceller (PBPC). För att öka antalet neutrofiler och för att minska incidensen och durationen av infektionsrelaterade händelser hos patienter med svår kongenital, cyklisk eller idiopatisk neutropeni med ett absolut antal neutrofila granulocyter (ANC) på $\leq 0,5 \times 10^9/l$ och som tidigare haft svåra eller återkommande infektioner. Vid behandling av persisterande

neutropeni (ANC färre än eller lika med $1,0 \times 10^9/l$) hos patienter med avancerad HIV-infektion för att reducera risken för bakteriella infektioner då annan behandling av neutropeni är olämplig. ATC-kod L03AA02. Injektions-/infusionsvätska/lösning. **Förpackningar:** Förfylld spruta 12ME/0,2 ml, 30ME/0,5 ml och 48ME/0,5ml, 5 st, blister. **R, F:** SPC uppdaterad 2010/06. För mer information se www.ema.europa.eu och www.fass.se **Referenser:** 1. Nivestim (filgrastim) SmPC Juni, 2010. 2. Waller CF et al. Onkologie 2010; 33(10):504-11. 3. Under en enskild period kan Nivestim förvaras i rumstemperatur upptill 7 dygn (EMA/H/C/001142/IB/0003). Neupogen® är ett registrerat varumärke som tillhör Amgen Ltd. Nivestim (logo) är ett varumärke som tillhör Hospira Inc.



Melanom

Bilden ljusnar för melanom-
behandling 14
Sten Erik Jensen

Komplementär medicin

Patienten vill veta vad
som fungerar 20
Susanna Hauffman

Ovarialcancer

Försiktig optimism om
ovarialcancer 26
Helene Wallskär

Forskning

Proteasomhämmare med
ny verkningsmekanism 30
Stig Linder

Cancerfonden satsar på
bredd 36
Bengt Westermark

Genombrott och viktiga fynd
i ASCO:s årsrapport 62

Patrik Gustavsson

Bröstcancer

San Antonio: Många
förbättringar för bröstcancer-
behandling 42
Theodoros Foukakis

Strålbehandling vid tidig
bröstcancer 56

Fredrika Killander

Pankreascancer

Etisk utmaning att screena ärftlig
pankreascancer 46
Åke Andrén-Sandberg

Trender

Internet – ett mångfacetterat
verktyg för många
kroniskt sjuka 50
Ulrika Josefsson

Referat

CTOS 2011, Chicago:
Samlande möte för
sarkomintresserade 74
Elisabet Lidbrink

Redaktörens rader 3

Redaktionsråd 4

Notiser 8

Pamorelin (triptorelin)

Effekt du kan lita på vid
behandling av avancerad
prostatacancer

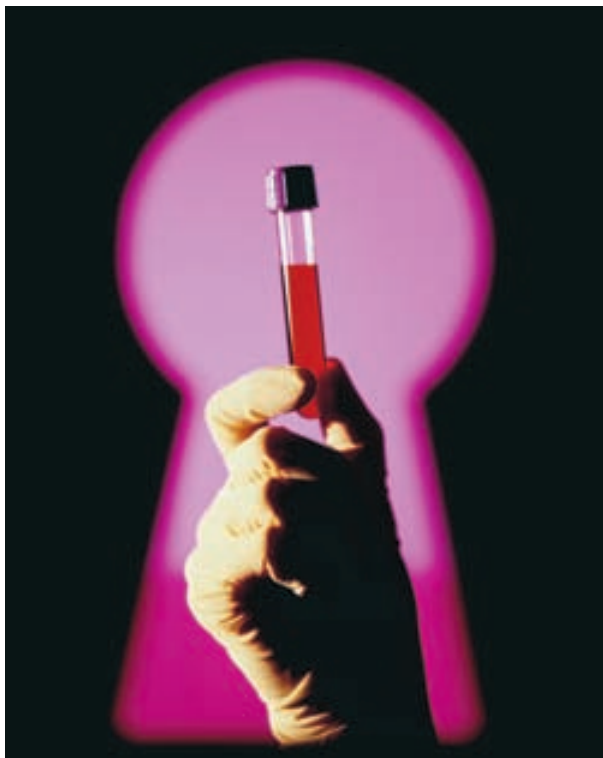


1 månad
3 månader
6 månader

3,75mg
11,25mg
22,5mg

Pamorelin (triptorelin) 3,75, 11,25 och 22,5 mg, pulver och vätska till injektionsvätska, depotsuspension. **Farmakoterapeutisk grupp:** Gonatropinfrisättande hormonanalog. **ATC-kod:** L02AE04. **Indikation:** Pamorelin 3,75 mg är indicerat för behandling av avancerad prostatacancer, central pubertas praecox och symptomlindring vid endometrios. Pamorelin 11,25 mg och 22,5 mg är indicerat för behandling av lokalt avancerad eller metastaserande hormonberoende prostatacancer. **Dosering:** Rekommenderade doser: För 3,75 mg triptorelin; 1 injektionsflaska en gång i månaden. För 11,25 mg triptorelin; 1 injektionsflaska var tolfte vecka. För 22,5 mg triptorelin; 1 injektionsflaska var sjätte månad (24 veckor). Samtliga beredningar ges som en enskild intramuskulär injektion. **Status:** Receptbelagt. **Förpackningsstorlek:** Injektionsflaska: 3,75, 11,25 och 22,5mg. **Förmån:** Ingår i läkemedelsförmånen. **Innehavare av marknadsföringstillstånd:** Institut Produits Synthèse (IPSEN) AB, Färögatan 33, 164 51 Kista. Texten är baserad på produktresumé för Pamorelin 3,75, 11,25 och 22,5 mg daterade 2011-06-01, 2011-07-01 respektive 2010-12-03. För ytterligare information och prisuppgift se www.fass.se.

0454/0/p/201105



Stora framsteg i behandling av livshotande blodcancer

Cancerläkemedlet ruxolitinib ger signifikant bättre behandlingsresultat mot myelofibros, en ovanlig och livshotande form av blodcancer, än något annat läkemedel. Symtomen mildras och överlevnaden ökar. Myelofibros drabbar omkring 40 personer i Sverige per år.

Sjukdomen kännetecknas av fibros, ett slags ärrbildning, i benmärgen. Det försämrar benmärgens förmåga att producera blod. I stället bildas blod i andra delar av kroppen, främst i mjälten som då kan växa till flera gånger sin normala storlek, i vissa fall upp till tio kilos vikt.

Många patienter med myelofibros har en muterad gen (JAK) som driver på sjukdomens utveckling. Det nya läkemedlet, ruxolitinib, är en så kallad JAK-hämmare som blockerar den sjukliga processen. Nu har resultat från två fas III-studier presenterats som visar att ruxolitinib ger överlägsna behandlingsresultat jämfört med alla befintliga behandlingar. (Källa: Novartis)

Olaparib-försök vid serös äggstockscancer läggs ner

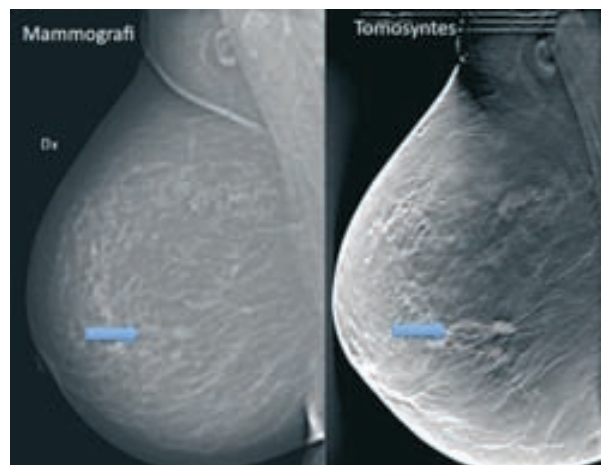
Olaparib kommer inte att gå vidare till fas III för underhållsbehandling av serös äggstockscancer. Beslutet att avbryta utvecklingen av olaparib fattades efter en genomgång av en interimanalys av en fas II-studie. Analysen visade att den tidigare redovisade gynnsamma progressionsfria överlevnaden sannolikt inte går att överföra till total överlevnad, som är det slutgiltiga måttet för patientnytta vid äggstockscancer. Dessutom har försök att identifiera en lämplig tablett dos för användning i fas III-studier inte varit framgångsrika. Inga nya biverkningar identifierades för patienterna. (Källa: AstraZeneca)

Ny metod för bröstcancerscreening kan hitta fler tumörer

Fler och mindre tumörer kan upptäckas med en ny metod för bröstcancerscreening, tomosyntes. Metoden är dessutom mindre smärtsam för kvinnan jämfört med vanlig mammografi. Men den är mer tidskrävande och dyrare. Med vanlig mammografi missas mellan 15 och 30 procent av cancerfallen eftersom små tumörer kan döljas bakom den friska vävnaden.

Tomosyntes är en skiktröntgen som ger tredimensionella bilder och gör det möjligt att se bröstet i millimetertunna skivor. Vid undersökningen används vanlig mammografiutrustning förstärkt med en tomosyntestillsats. Just nu pågår en stor studie i Malmö där 15 000 kvinnor undersöks med både mammografi och tomosyntes för att de båda metoderna ska kunna jämföras. Närmare 3 000 kvinnor har hittills undersökts och resultaten visar att tomosyntes har högre precision när det gäller att upptäcka tumörer och bestämma storlek. Dessutom är undersökningen med den nya metoden mindre smärtsam eftersom det inte krävs lika högt tryck mot bröstet.

Nackdelen är att det tar betydligt längre tid för läkaren att granska bilderna, vilket gör det till en dyr metod. Därför hoppas man på att den omfattande studien också ska ge svar på vilka kvinnor som kan ha störst nytta av metoden. (Källa: Vårdförbundet)



Unik markörstudie för prostatacancer på 200 000 män

Karolinska institutet och Stockholms läns landsting kommer att bjuda in alla män mellan 50 och 69 år i Stockholms län och på Gotland till provtagning för prostatacancer. Syftet är att göra diagnostiseringen av prostatacancer säkrare så att Sverige kan gå vidare med ett nationellt screeningprogram.

– PSA-provet i dag är för osäkert. Med bättre testverktyg kommer vi att kunna rädda många liv och bespara många ett onödigt lidande, skriver Lars Joakim Lundquist och Henrik Grönberg på DN Debatt. (Källa: DN.se)

Nu ingår Afinitor[®] (everolimus) i det svenska nationella vård- programmet för njurcancer¹ – med högsta rekommendationsgrad (A) vid sekventiell behandling.



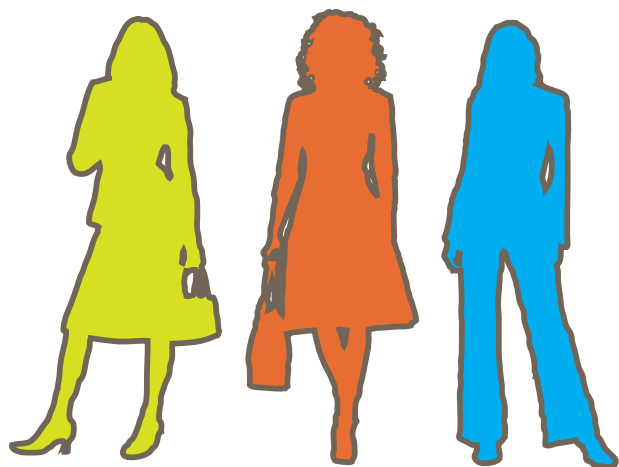
Everolimus kan övervägas efter svikt på behandling med tyrosinkinashämmare mot VEGF vid metastatisk njurcancer.¹

Referenser: 1. Nationellt vårdprogram 2010. Nationella arbetsgruppen för njurcancer.

R F ATC kod: L01XE10. Indikationer: Afinitor (everolimus) är indicerat för behandling av patienter med avancerad njurcancer, där sjukdomen har progredierat under eller efter behandling med VEGF-hämmare. Beredning: tablett 5 och 10 mg. Kontraindikationer: Överkänslighet mot rapamycinderivat. Graviditet. Varningar och försiktighet: Afinitor har immunsuppressiva egenskaper. Afinitor skall ej ges vid gravt nedsatt leverfunktion eller vid samtidig behandling med levande vaccin. Hos patienter med galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption bör Afinitor undvikas. Försiktighet bör iaktas före och efter kirurgiskt ingrepp pga. försämrad sårhäkning. För ytterligare information beträffande: pris, dosering, varningar, försiktighet, biverkningar och hantering se, www.fass.se. Senaste översyn av Produktresumé: 2010-05-10

Novartis Sverige AB | Box 1150 | 183 11 Täby | Tel 08-732 32 00 | www.novartis.se


AFINITOR[®]
(everolimus) Tabletter
Byt spår



Högre risk att dö i bröstcancer för lågutbildade och utlandsfödda kvinnor

Kvinnor med låg utbildningsnivå och invandrarkvinnor löper lägre risk att drabbas av bröstcancer än kvinnor som är högutbildade och födda i Sverige. Samtidigt är risken att dö i sjukdomen högre för de lågutbildade och utlandsfödda kvinnor som faktiskt drabbas – en förändring som skett de senaste tio åren. Det visar en ny studie från Karolinska institutet som följt cirka fem miljoner kvinnor mellan 1961 och 2007.

– Fram till år 2000 hade alla kvinnor i Sverige samma risk att dö i bröstcancer. Men efter det har någonting hänt. De lågutbildade och utlandsfödda kvinnor som fick sin bröstcancerdiagnos mellan 2000–2007 har av någon anledning en högre dödlighet, säger docent Tahereh Moradi vid Institutet för miljömedicin, Karolinska institutet, som lett studien.

Resultaten av den nu aktuella studien, som publiceras i vetenskapstidskriften *Breast Cancer Research*, visar att kvinnor med längst utbildning – en indikator för högre socioekonomisk position – har 20 till 30 procent högre risk att få diagnosen bröstcancer än lågutbildade kvinnor. Men samma grupp har samtidigt 30 till 40 procent lägre risk att avlida i sjukdomen jämfört med kvinnor med låg utbildningsnivå, oavsett födelseland.

Utlandsfödda kvinnor löper lägre risk att insjukna i bröstcancer än infödda svenska kvinnor. Kvinnor födda i Kina, Korea, Thailand, Vietnam, Turkiet och Chile hade den lägsta risken – en nästan halverad risk jämfört med svenskfödda kvinnor. Detta beror förmodligen på skillnader i livsstilsfaktorer som påverkar risken för bröstcancer, konstaterar forskarna. (Källa: KI)

Positiva data för regorafenib

FAS III-studien CORRECT visar att regorafenib + bästa supportive care förbättrar total överlevnad signifikant med 29% ($HR=0.77$, $p=0.0052$) jämfört med placebo vid metastaserad kolorektal cancer som progredierat efter standardbehandling. (Källa: Bayer)

Ingen ökad risk för akut leukemi hos nära släktingar

Föräldrar, syskon och barn till patienter med den vanligaste formen av akut leukemi löper inte ökad risk att själva insjukna i sjukdomen, vilket man tidigare trott. Det visar ny forskning från Karolinska institutet.

Den vanligaste formen av akut leukemi, akut myeloisk leukemi (AML) drabbar cirka 400 personer i Sverige varje år. Precis som för andra leukemiformer är orsakerna till AML i de flesta fall okända. Troligtvis samverkar ärftliga faktorer och miljöfaktorer vid uppkomsten av sjukdomen. Forskarna har studerat drygt 20 000 förstegradssläktingar till AML-patienter och jämfört resultaten med en kontrollgrupp med över 90 000 personer. Ingen ökad risk för vare sig AML eller andra blodtumörsjukdomar sågs hos släktingarna med ett undantag för polycytemia vera, ett tillstånd med ökad bildning av röda blodkroppar.

Resultaten visar att nära anhöriga till AML-patienter kan känna sig trygga i det faktum att de inte löper en ökad risk att insjukna i AML.

Forskargruppen har även studerat anhöriga till patienter med myelodysplastiskt syndrom, MDS, som kan vara ett förstadium till leukemi. Inte heller här sågs någon riskökning för blodtumörsjukdomar hos förstegradssläktingar.

– Vi bedömer att avsaknaden av en överrisk vid såväl AML som vid MDS står i stark kontrast till andra blodtumörsjukdomar där det ofta finns ett starkt familjärt samband, säger Magnus Björkholm. (Källa: KI)



En erfaren debutant

Plats på scen för ett nytt läkemedel.

Ribovact® (bendamustin) är ett nytt cytostatikum i gruppen alkylerare för behandling av:

- Indolenta non-Hodgkin-lymfom
- Kronisk lymfatisk leukemi
- Multipelt myelom

Ribovact® har en helt egen aktivitetsprofil* och behandling med Ribovact® innebär låg risk för korsresistens och en låg risk för neurotoxicitet.^{1,2}

Bendamustin skapades redan i slutet av 60-talet som ett alternativ till de etablerade alkylerande cytostatika. Det är numera godkänt i ett 15-tal länder. Nu är det Sveriges tur.

**Jämfört med andra alkylerande cytostatika (cyklofosamid, klorambucil och melfalan).³*



Ribovact® (bendamustin). ATC-kod L01AA09. **Indikationer:** Kronisk lymfatisk leukemi (Binet stadium B eller C). Förstahandsbehandling av patienter för vilka kombinationskemoterapi med fludarabin inte är lämplig. Indolenta non-Hodgkin-lymfom. Som monoterapi hos patienter som har progredierat i sin sjukdom under eller inom 6 månader efter behandling med rituximab eller en rituximabinnehållande regim. Multipelt myelom (Durie-Salmon stadium II med progress eller stadium III). Förstahandsbehandling i kombination med prednison för patienter äldre än 65 år som inte är lämpliga för autolog stamcellstransplantation och som har klinisk neuropati vid diagnostillfället, vilket utesluter användning av talidomid- eller bortezomibinnehållande behandling. **Förpackningar:** Pulver till koncentrat till infusionsvätska 2,5 mg/ml. Injektionsflaska 25 mg pulver/26 ml, 5 st. Injektionsflaska 100 mg pulver/60 ml, 5 st. **R. EF** Datum för översyn av SPC 2011/09/02. För mer information se www.fass.se. **Referenser:** 1. Strumberg D et al. Anticancer drugs 1996; 7:415–21. 2. Bremer K. J Cancer Res Clin Oncol 2002; 128:603–9. 3. Leoni LM et al. Clin Cancer Res 2008; 14(1):309–17.

Positivt utlåtande i EU för Zelboraf

Det vetenskapliga rådet CHMP inom EU:s läkemedelsmyndighet har kommit med ett positivt utlåtande om användning av Zelboraf (vemurafenib) för behandling för patienter med spridd hudcancer, malignt melanom, med en viss genmutation.

Det rör sig om patienter med en så kallad BRAF V600-mutation. Mutationen finns hos cirka 40 procent av alla patienter med malignt melanom. Med ett enkelt test ser man vem som har denna mutation i sina cancerceller, och därmed får effekt av behandlingen. Metastaserande melanom är den dödligaste och mest aggressiva formen av hudcancer. Mindre än en av fyra personer förväntas leva 12 månader efter sin diagnos.

Europeiska kommissionens beslut om godkännande för försäljning av Zelboraf väntas i februari 2012. (Källa: Roche)



Impedansen avslöjar hudcancern

Det går att skilja malignt melanom som är den dödligaste formen av hudcancer från en ofarlig hudfläck genom att mäta hudens impedans. Metoden är tillförlitligare än när läkarna tittar på fläcken och jämför den med referensbilder. I dag använder läkaren sin kliniska erfarenhet baserat på en visuell bedömning, oftast med hjälp av ett dermatoskop, vilket i princip är ett förstöringsglas under belysning. För att vara på den säkra sidan skär man hellre bort en misstänkt hudförändring, för bedömning av en patolog, än att låta den vara kvar.

– Vi har som internt mål att vara 20 procentenheter bättre än läkarna, att hitta 98 procent av alla maligna melanom. Det har stora hälsoekonomiska fördelar eftersom man bara hittar ett melanom på 40 biopsier som görs, säger Anders Lundqvist som är vd på Scibase.

I den kliniska studie som Scibase nu håller på att avsluta med 2 200 hudfläckar bedöms dessa förutom av den lokala patologen också av en referensgrupp på tre patologer. Om de gör olika bedömningar går proverna vidare till två experter i USA och om inte ens dessa kommer till samma resultat så tas inte det provet med i slutbedömningen. Det här är en tidsödande process som blir klar först i början av nästa år. (Källa: ETN)



Charkuteriprodukter ökar risken för cancer i bukspottskörteln

Personer som äter stora mängder charkuteriprodukter löper en ökad risk att drabbas av cancer i bukspottskörteln. Det visar en ny studie från Karolinska institutet som publicerades i British Journal of Cancer. Studien visar att 50 gram charkuteriprodukter – motsvarande en korv eller två skivor bacon – per dag, ökar risken för bukspottskörtelcancer med 19 procent.

Den aktuella studien är en metaanalys, där forskarna sammanställde resultaten från elva olika studier med sammanlagt 6 000 personer med cancer i bukspottskörteln. (Källa: KI)

En kapsel som kan motverka barncancer

Med pengar från Barncancerfonden ska forskare från KTH Mikrosystemteknik och Karolinska sjukhuset ta fram och testa en speciell stamcellsterapi mot den vanligaste typen av barncancertumörer.

– Vi har hittat ett mycket bättre och effektivare sätt att behandla cancertumörer på, som ger mindre biverkningar tack vare nya testbara tillverkningsmetoder, säger Wouter van der Wijngaart, professor i mikrosystemteknik på KTH.

Tillsammans med forskarkollegan Tommy Haraldsson ska han bygga en kapsel, eller en porös plastbur, med hål så små att de mäts i nanometer. Stamcellerna, som är genetiskt modifierade att göra en viss sak, kapslas sedan in i buren och skickas direkt in i tumören. Man använder stamcellerna för att lokalt omvandla en så kallad "pro-drug" till cellgift, som blir aktivt först i cancertumören. Cellgifter sprids bara på en liten yta och bryts snabbt ner till ofarliga beståndsdelar. Kapseln skyddar kroppen från stamcellerna och tvärtom, vilket möjliggör implanteringen av de kroppsfrämmande stamcellerna. Metoden har tidigare testats av Matthias Löhr vid Karolinska sjukhuset, på cancertumörer i bukspottskörteln. Behandlingen fördubblade då patienternas livslängd. (Källa: KTH)

Tumörer har olika egenskaper och beteenden som behöver en specifik behandling.

Vår vision för Sverige är att:

- Alla cancerpatienter får en individanpassad, evidensbaserad behandling
- Många fler cancerformer är botbara/kroniska sjukdomar
- Sverige är världsledande i utvecklingen av cancerbehandling, ett "Center of Excellence"

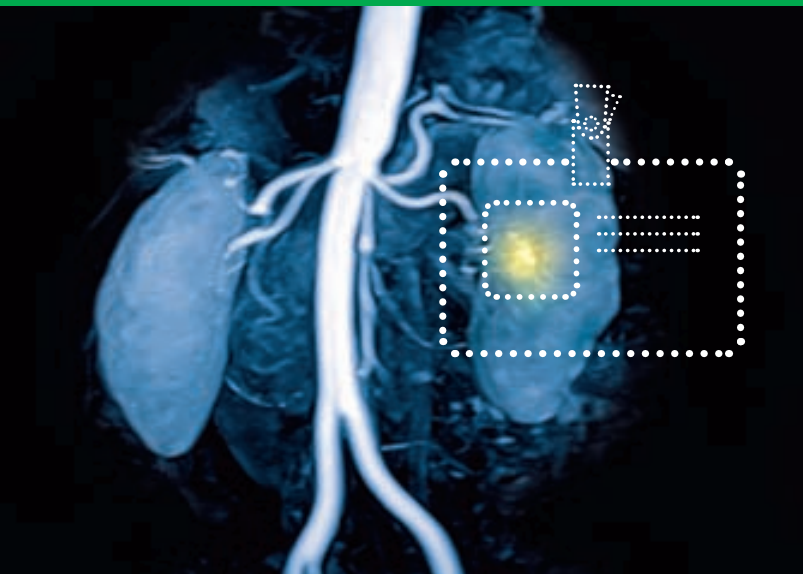


Vårt fokus är att översätta potentialen i våra läkemedel till bästa nytta för dem som behöver det.

För att nå målet; rätt läkemedel vid rätt tid för din patient, vill vi fortsätta utveckla:

- Kunskapsöverföringen från forskning till klinik
- Individualiserad vård med patienten i centrum
- Strukturerad behandlingsuppföljning

Tillsammans kan vi göra det möjligt.



AROMASIN®
exemestan tabletter

SUTENT®
sunitinibmalat

TORISEL™
(temsirolimus) injection

CAMPTO®
irinotecan



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 negativ 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>.

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". Neuroendokrina tumörer i pankreas (pNET) SUTENT är indicerat för behandling av inoperabla eller metastaserade, väl differentierade, progredierande, neuroendokrina tumörer i pankreas hos vuxna. Erfarenheten från SUTENT som första linjens behandling vid pNET är begränsad. 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. Februari 2011.

Torisel® (temsirolimus) L01XE09EF, Rx-läkemedel utanför subventionssystemet, Koncentrat och spädningsvätska till infusionsvätska, lösning 25 mg/ml Indikation: Torisel är indicerat som första linjens behandling av patienter med avancerad njurcancer (RCC) som har minst tre av sex prognostiska riskfaktorer. Torisel är indicerat för behandling av vuxna patienter vid återfall och/eller refraktärt mantelcellslymfom. Varningar och försiktighet: Incidensen och svårhetsgraden av biverkningar är dosberoende. Patienter som får en startdos på 175 mg i veckan vid behandling av mantelcellslymfom (MCL) måste observeras noga för att beslut om dosminskningar/uppskjutande av dosen skall kunna tas. Dosering: Torisel måste administreras under överinseende av läkare med erfarenhet av användning av cancerläkemedel. Injektionsflaskan med Torisel koncentrat skall först spädas med 1,8 ml spädningsvätska uppdragen ur den levererade injektionsflaskan för att uppnå temsirolimus koncentrationen 10 mg/ml. Dra upp den erforderliga mängden av blandningen temsirolimus-spädningsvätska (10 mg/ml) och injicera sedan snabbt i natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) injektionsvätska, lösning. För instruktioner om beredning och för att säkerställa korrekt dosering, se avsnitt Hantering, hållbarhet och förvaring. Senaste översyn av produktresumén: 2011-03-03 För senaste version av produktresumé: www.fass.se.

Campto® (irinotecan-hydroklorid-trihydrat) Rx: Campto 20 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning. Indikation: Campto är indicerat för behandling av patienter med avancerad kolorektal cancer: I kombination med 5-fluorouracil (5-FU) och folinsyra till patienter utan tidigare kemoterapi för avancerad sjukdom. Som monoterapi till patienter som har sviktat på etablerad 5-fluorouracilbaserad behandlingsregim. Campto i kombination med cetuximab är indicerat för behandling av patienter med metastaserande kolorektalcancer efter svikt av irinotekanninnehållande cytostatikabehandling om tumören uttrycker epidermal tillväxtfaktor (EGFR). Campto i kombination med 5-fluorouracil (5-FU), folinsyra och bevacizumab är indicerat som första-linjebehandling av patienter med metastaserande kolorektalcancer. Campto ingår i läkemedelsförmånen. Förpackningar: Koncentrat till infusionsvätska finns i 2ml respektive 5 ml. Pris: 2 ml; 837,50 SEK, 5 ml; 2005,50 SEK. Datum för senaste översynen av produktresumén var 2007-03-16. För mer information se www.fass.se.

OTH110401PSE04

BILDEN LJUSNAR FÖR MELANOMBEHANDLING

Länge hade sjukvården i praktiken inga effektiva behandlingsalternativ att erbjuda patienter med metastaserat malignt melanom. Men sedan 2010 börjar bilden se lite ljusare ut efter att några nya läkemedel visat bättre effekt utan svårhanterade biverkningar.

Det framgick av ett seminarium om långtidsöverlevnad vid avancerat malignt melanom som arrangerades i Stockholm den 30 november 2011.

Förekomsten av malignt melanom ökar i Sverige, trots kampanjer om försiktigt solande och uppmaning om att gå till läkare och få misstänkta hudförändringar undersökta. År 2009 noterades drygt 2 800 nya fall av malignt melanom – sjukdomen är praktiskt taget lika vanlig bland män och kvinnor. Malignt melanom svarar för cirka 5 procent av all ny cancer i landet.

För patienter som kommer tidigt och får en lokal tumör borttagen är prognosen ofta god – värre är det vid spridd sjukdom. Länge hade sjukvården inte mycket att erbjuda utöver palliation.

Men nu händer något.

– Man kan dela in tiden i före och efter 2010.

Det sade **Johan Hansson**, docent och ansvarig för melanom och hudtumörer vid kliniken för onkologi vid Karolinska universitetssjukhuset, på ett seminarium om malignt melanom i Stockholm den 30 november. Före 2010 såg man på sin höjd obetydliga skillnader i effekt när man jämförde nya läkemedel med sedan länge etablerade behandlingar vid metastaserat malignt melanom.

Nu är ett skifte på gång, från uppfattningen om en behandling för alla pa-

tienter till en mer målriktad strategi där antingen tumörceller eller andra mål i immunsystemet angrips direkt.

Ett individualiserat synsätt innebär flera fördelar, menade Johan Hansson.

– Vi ser en bättre effekt, fler patienter svarar på behandlingen. Detta innebär att tiden fram till att sjukdomen försämras förlängs och till en bättre total överlevnad. På sikt hoppas vi att spridd sjukdom ska kunna betraktas som en kronisk sjukdom som kan kontrolleras med god livskvalitet.

Men det medför också nya utmaningar för sjukvården. Patologer måste ut-



vidga sin arbetsinsats till att omfatta analyser av mutationer. En bättre bild behövs av både normal vävnad och tumörer. Det kommer att behövas uppföljning av hur patienter svarar på immunterapi. Biverkningsmönstret blir nytt och kräver annat omhändertagande.

– Det kommer också att behövas nya sätt att utvärdera det stora antalet kombinationer av behandlingar som blir möjliga. Innan läkemedel testas på människor kan till exempel kliniska prövningar av ett läkemedel eller en läkemedelskombination göras på möss som injicerats med cancergener. Och inte minst

innebär de nya läkemedlen en ekonomisk utmaning, sade Johan Hansson.

MEDICINSK BEHANDLING

Mark Middleton, professor i experimentell cancermedicin vid University of Oxford, fortsatte tala med fokus på utvecklingen av den medicinska behandlingen av avancerat malignt melanom.

Kirurgi är basen i behandling av malignt melanom. Fram till nyligen fanns begränsade möjligheter i övrigt. För tumörer sent i stadium II och i stadium III kunde interferon ges i tillägg. För stadium IV-tumörer kunde dakarbazin

”Förekomsten av malignt melanom ökar i Sverige, trots kampanjer om försiktigt solande och uppmaning om att få misstänkta hudförändringar undersökta.”

(DTIC) och interleukin-2 ges och när tumörer spritts till hjärnan var strålterapi en möjlig behandling. Kemoterapi kunde användas men med måttlig effektivitet och begränsad effekt över tid.

– Kort sagt: det vi lärt oss under femtio år av kliniska prövningar är att små studier på ett sjukhus med 10–20 patienter ofta gav oss en alltför optimistisk bild. Även om vi ibland såg en respons hos hälften av patienterna i de små studierna förbättrades inte överlevnaden. Ett skäl till att tidig forskning inte var framgångsrik var att det saknades incitament för att kombinera behandlingar, sade Mark Middleton.

Raden av misslyckade försök att få fram ett effektivt läkemedel vid metastaserat malignt melanom är lång: temozolomid, kombinerad kemoterapi, histamin-interleukin-2-interferon, oblimersen, tremelimumab, sorafenib och elesclomol.

Under senare år har forskning utförts inom tre olika modeller:

- Resistensmodifiering (PARP- och MEK-hämmare).
- Målsökande molekyler (MEK- och BRAF-hämmare).
- Immunoterapi (anti-CTLA-4, PD-1)

PARP-hämmare utvecklades för att hindra DNA-reparation i tumörceller och få tumörcellerna att gå mot apoptos. I en fas II-studie med 46 patienter som inte fått kemoterapi gavs substansen AG14699 i kombination med temozolomid. Åtta patienter svarade på behandling, progressionsfri överlevnad var 3,5 månader och total överlevnad 9,9 månader. Efter sex månader hade en tredjedel ingen progression i sjukdomen.

– Utfallet var inte imponerande och man tog inte substansen vidare. Inte heller olaparib eller veliparib (ABT888) gav signifikanta kliniska fördelar. För veliparib fanns dock en trend mot förlängd överlevnad så kanske kan man med analys av biomarkörer (till exempel p16, ERCC1) hitta subgrupper av patienter som får förlängd överlevnad, sade Mark Middleton.

Det finns ett 20-tal olika PARP-hämmare med olika egenskaper som testas för närvarande. Huruvida sådana kommer att finna en plats i behandling av avancerade maligna melanom återstår att se, sade Mark Middleton.

MEK ingår i viktiga signalkedjor (Ras-BRAF-ERK 1/2). ERK och MEK överuttrycks ofta i melanom oavsett Ras och BRAF. Därför är MEK ett attraktivt mål för tänkbar behandling.

Det finns ett antal substanser som är under klinisk prövning: AZD6244, GSK1120212, RO4987655 och MEK162. Utöver dem finns andra i fas I eller preklinisk fas.

GSK1120212 tolereras relativt väl och har visat effekt vid BRAF-muterat melanom. Men effekten är låg för andra patienter. Resultat från en fas III-studie där substansen jämförs med dakarbazin eller paklitaxel (Metric) väntas under 2012.

Men MEK-hämmare kan bli mer intressanta i kombination med annan behandling, till exempel för att öka effekten av kemoterapi. Bakgrunden är att ERK är höggradigt aktiv i melanomceller oavsett status för BRAF. Genom att hämma MEK (steget över ERK i signalvägen) försvagas effekten av ett protein som motverkar apoptosen hos tumörceller efter kemoterapi.

I en placebokontrollerad studie testas effekten av dakarbazin och AZD6244. Resultat väntas under 2012.

– Men kanske kan man få bättre resultat med kombinationer där andra cytostatika används, till exempel har vi sett rejäl effekt på tumörer i melanommodeller både in vitro och in vivo efter att ha använt docetaxel och AZD6244, sade Mark Middleton.

TVA FRAMGÅNGAR 2011

BRAF-hämmare svarade för en av två stora händelser inom vården av avancerat melanom under 2011. Data från BRIM-3-studien publicerades vid ASCO i juni. Studien, där vemurafenib jämfördes med dakarbazin avbröts i förtid efter att en stor skillnad i effekt noterats (figur 1).

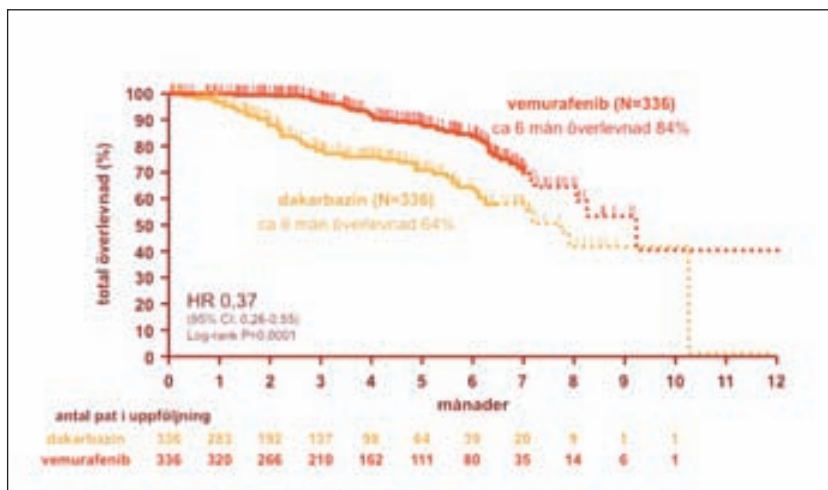
– För total överlevnad var skillnaden imponerande. 84 procent av patienterna efter sex månader för vemurafenib jämfört med 64 procent med dakarbazin. Skillnaden var likvärdig och sågs hos både äldre och yngre, kvinnor och män, och oavsett sjukdomens status, sade Mark Middleton.

– För progressionsfri överlevnad var skillnaden än större med 5,3 respektive 1,6 månader. Dock ser man också att kurvorna för både progressionsfri överlevnad och överlevnad närmar sig varandra vid uppföljningstider närmare ett år. Så effekten med vemurafenib tycks inte vara bestående på längre sikt.

Biverkningarna med vemurafenib är oftast beskedliga. I BRIM-3 avslutades behandling på grund av biverkningar hos sex procent av patienterna jämfört med fyra procent för dakarbazin.

GSK2118436 är en annan BRAF-hämmare. I en fas I-studie sågs ett svar hos 60 procent av patienter med muterat BRAF-melanom. Särskilt intresse riktas mot patienter med hjärnmetastaser eftersom substansen hade en svarsprocent på 80 procent i denna, visserligen lilla, grupp patienter.

TOTAL ÖVERLEVNAD I BRIM3-STUDIEN



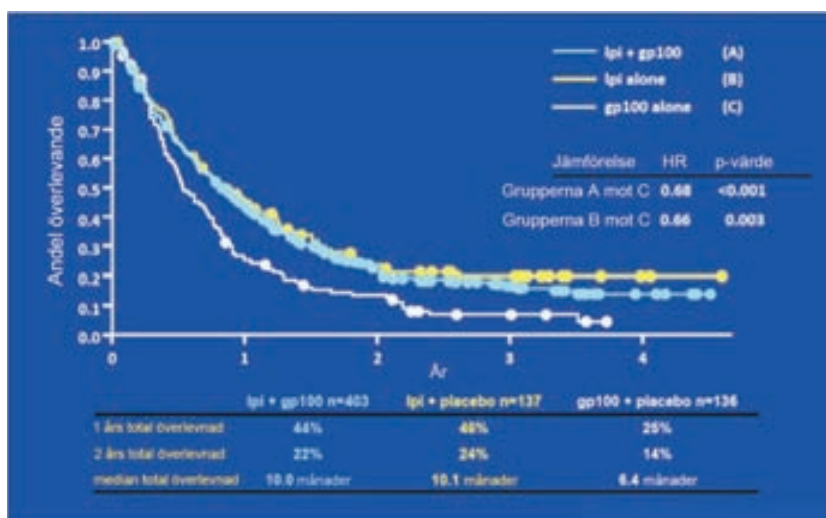
Figur 1. Total överlevnad för vemurafenib jämfört med dakarbazin (BRIM-3-studien). Källa: Chapman PB, et al. N Engl J Med 2011 Jun 5 (Epub ahead of print).

Den andra stora händelsen sommaren 2011 var publiceringen av data för ipilimumab. Inom området immunterapi vid avancerat malignt melanom har antikroppen ipilimumab kommit längst. Molekylen verkar genom att blockera CTLA-4, ett protein med en viktig kontrollfunktion i immunsystemet, och därmed behålla aktiveringen av T-celler.

I studien gavs ipilimumab eller placebo som tillägg till dakarbazin. Studiens patienter var obehandlade melanompatienter med spridd sjukdom¹.

Median total överlevnad var 11,2 månader i ipilimumabgruppen jämfört med 9,1 månader. Skillnaden var tydligt signifikant och bestod efter tre års uppföljning. Efter ett år levde 47 procent respektive 36 procent av patienterna. Efter två år var andelen 29 procent respektive

CTLA4-HÄMNING MED IPILIMUMAB



Figur 2. Total överlevnad för ipilimumab med eller utan peptidvaccin.

Källa: Hodi FS, et al. N Engl J Med 2010; 363:711-723

”Inom området immunterapi vid avancerat malignt melanom har antikroppen ipilimumab kommit längst.”

tive 18 procent och efter tre år 21 procent respektive 12 procent.

– Det är intressant att det tycks finnas en bestående effekt av ipilimumab, sade Mark Middleton.

Vad kan man då förvänta sig framöver, frågade sig Mark Middleton. När det gäller adjuvant terapi av malignt melanom pågår rekrytering till stora studier av bevacizumab, ipilimumab och vaccination. När det gäller metastaserad sjukdom är mutationsstatus viktigt. För patienter med symtomgivande muterat BRAF-melanom blir sannolikt målrikade läkemedel viktigast. För dem med icke-muterat BRAF framstår ipilimumab som förstahandsval.

BEHANDLING MED IPILIMUMAB

Henrik Schmidt är docent och ansvarig för behandlingen av patienter med malignt melanom på Århus Universitetshospital, Danmark. Han talade om behandling med ipilimumab, som han har erfarenheter av sedan våren 2007.

Interleukin-2 är en av de viktigaste cytokinerna i immunsystemet, som pro-

duceras av aktiverade T-hjälparceller. Interleukin-2 har en bred funktion i immunsystemet och har snart använts i tre decennier i kliniska prövningar och i behandling. Fortfarande ser vi en mindre andel patienter som botas med sådan behandling och därför har interleukin-2 fortfarande en plats i behandlingen av metastaserat melanom i Danmark.

I mars 2007 behandlade Henrik Schmidt sin första patient med ipilimumab. Det var en 75-årig man som tidigare fått en dendritcellsvaccination men där sjukdomen hade progredierat med metastaser mellan lever och bukväggen. Han svarade på behandlingen och efter ett halvår var tumören borta. Han står på underhållsbehandling med ipilimumab var tredje månad och är nu 80 år gammal och fortfarande fri från återfall. Han har heller inte rapporterat någon biverkning på 4,5 år.

Sommaren 2010 presenterades data där behandling med ipilimumab dels ställdes mot peptidvaccinet gp100, dels testades i kombination med peptidvaccinet (figur 2). Både efter ett och två år

var överlevnaden signifikant bättre för de båda behandlingsarmar där ipilimumab ingick jämfört med enbart peptidvaccin. Efter ett år var andelen överlevare 44–46 procent respektive 29 procent. Efter två år var andelen 22–24 procent jämfört med 14 procent. Skillnaden mellan kurvorna kvarstod efter fyra år. Studien låg till grund för att ipilimumab godkändes för behandling av avancerat malignt melanom i andra linjens behandling.

– Kurvorna för ipilimumab planar ut vid två år och 15–20 procent av patienterna överlever på lång sikt och en del är sannolikt botade. Det är liknande som för interleukin-2, fast där sker utplanningen på en lägre nivå, sade Henrik Schmidt.

En 60-årig kvinna fick diagnosen primärt malignt melanom år 2005. I april återkom sjukdomen med lungmetastaser, som behandlades med interleukin-2, interferon och stereotaktisk strålterapi. I februari 2010 uppträdde flera symtomgivande hjärnmetastaser som behandlades med kortison, strålbehandling av hela hjärnan och sju cykler av temozolomid.

Kvinnan fick återfall med spridning till lymfkörtlar i ljumskarna. Då, i november 2010 hade hon kvar två hjärnmetastaser när behandling med ipilimumab inleddes. Redan vid första uppföljande undersökningen hade metastaserna i lymfkörtlarna försvunnit. Även hjärnmetastaserna hade svarat på be-

handlingen och gav inte längre symtom.

Mönstret för hur patienter svarar eller inte svarar på ipilimumab ser mycket olika ut från patient till patient.

– Ibland kan tumörer växa och bli större efter första behandlingen. Men det kan vara lymfocyter och makrofager som "fyller ut" tumören, inte att tumörcellerna blivit fler, sade Henrik Schmidt.

BIVERKNINGSBILD

Eftersom ipilimumab påverkar immunsystemet är det logiskt att de flesta biverkningar är immunsystemrelaterade. 10–15 procent av patienterna i studier har fått biverkningar som kräver åtgärder, grad 3 och 4. Vanligast är gastrointestinala biverkningar, mest diarréer.

Behandling av kolit, som yttrar sig med diarréer, beror på svårighetsgraden. Det är viktigt att utesluta infektion och andra orsaker till besvären. Vid svår diarré gäller utsättning av ipilimumab och högdos kortison.

– Om detta inte hjälper har vi provat infliximab med mycket gott resultat, sade Henrik Schmidt.

De flesta hudbiverkningar är av grad 1 och 2 och påminner om de som uppträder vid behandling med interleukin-2. Vanligast är utslag, torr hud och klåda.

– Om inte symtomlindrande behandling med fuktighetsbevarande krämer och kosttillskott med essentiella fettsyror är tillräckligt kan lokal eller oral kortisonbehandling provas. Vid svårare fall är det lämpligt att konsultera en dermatolog, sade Henrik Schmidt.

Endokrina biverkningar är mycket ovanliga. I Danmark ser man ett fall vartannat år. Vanligast normaliseras sådana patienter med prednisolon och hydrokortison för att kompensera minskad kortisolproduktion.

Neurologiska biverkningar, till exempel Guillain-Barrés syndrom eller axonal neuropati, är mycket sällsynta.

Det finns skäl att påminna om att det stora flertalet patienter inte får några biverkningar som kräver klinisk omsorg, betonade Henrik Schmidt.

– 85 procent av patienter som behandlas med ipilimumab får inga eller bara mycket begränsade biverkningar. Eventuell behandling av biverkningar kan skötas polikliniskt och flertalet patienter som behandlas med ipilimumab kan fortsätta sitt vanliga liv, sade han.



Från vänster Johan Hansson, Henrik Schmidt, Mark Middleton och Nils Wilking.

Sedan oktober 2011 är ipilimumab med i det danska systemet för att underlätta introduktionen av nya cancerläkemedel i sjukvården.

NYA CANCERLÄKEMEDEL

Nils Wilking är docent inom onkologi vid Karolinska institutet och är även verksam som strategisk rådgivare för den södra sjukvårdsregionen. Han talade över rubriken "Nya cancerläkemedel. Har vi råd att behandla? Kan vi avstå?"

När han inledde sitt arbete i södra Sverige hade han ett ganska klart svar på sina frågor.

– Jo, jag tror vi har råd och nej, vi kan inte avstå från att använda dem. Det har uppstått en debatt som jag till viss del finner förvirrande. Ett inlägg var ett uttalande i Upsala Nya Tidning där neurologen Jan Fagius ansåg att läkemedel som ipilimumab inte bör användas av någon patient i någon del av världen. Detta baserades på en prislappsdiskussion. Sedan verkar klinikcheferna ha hakat på, sade Nils Wilking.

Nils Wilking gav en överblick där han menade att sjukvårdens organisation har stor betydelse för hur framgångsrik vården av cancersjukdomar är när man jämför olika länder. Andra framgångsfaktorer är kirurgi, screening och läkemedel.

Cancer svarar för 5–8 procent av de totala sjukvårdskostnaderna och av de totala cancerkostnaderna svarar läkemedel för 10–20 procent.

—Totalt står alltså läkemedel mot cancer för mindre än en procent av hela sjukvårdskostnaden, sade Nils Wilking.

I slutet av förra millenniet låg Danmark lägst i Norden när det gäller hur mycket pengar som satsas på cancerläkemedel. Men tack vare stora satsningar på cancer vården i stort och med en nationell budget för nya cancerläkemedel ligger landet nu högst i Norden. Norge har totalt sett högst kostnader för cancervård, men ligger lägre än även Sverige och Finland när det gäller cancerläkemedel.

Ofta visas siffror på regionala skillnader i satsade kronor på cancerläkemedel.

Och det jämförs även med utfallet av cancervården. Det skiljer 20 procent mellan den region som ligger lägst respektive högst. Men finns det skillnader i utfall?

– Det är inte så enkelt att säga eftersom det förändras över tid. År 1998 låg Norra regionen sist i antal satsade kronor per invånare men högst nu. Läkemedelsindustriföreningen och Cancerfonden driver till exempel tesen att ju mer pengar desto bättre resultat. Jag tror inte det är så enkelt, sade Nils Wilking.

Bara en del av de regionala skillnaderna har berott på budgetbegränsningar eller olika tolkningar av forskningsdata, men Nils Wilking ser en annan viktig förklaring.

– En stor del av skillnaderna är relationsdrivna. Ett problem med de regionala skillnaderna är att de har skapat en osäkerhet hos patienterna och en ibland snedvriden debatt. Jag anser att effekt- och kostnadsdata ska avgöra vilka läkemedel vi använder. Och vi måste bli bättre på att mäta effekter i relation till kostnader för läkemedlen, sade han.

OLIKA KOSTNADSMODELLER

Osäkerhet kan även uppstå hos de som ska betala för läkemedlen. Nils Wilking

efterlyser en uniform uppfattning i landet för att minska osäkerheten. Och det gäller att skapa balans och väga olika behov mot varandra så att man får maximalt mycket hälsa för en given budget.

Ipilimumab är bara ett av flera nya läkemedel med hög kostnad, priser som till en del har importerats från USA. Internationellt finns olika modeller för hur man ska tackla kostnaderna för nya cancerläkemedel, som att fördela risker mellan industri och betalare, att vården slipper betala för läkemedel utan effekt etc.

– Jag tror att vi måste gå samma väg i Sverige, sade Nils Wilking.

Det finns flera cancerläkemedel med hög kostnadseffektivitet och han nämnde trastuzumab, nilotinib och bortezomib som exempel på läkemedel som ger mycket för pengarna.

Hur komma vidare, frågade sig Nils Wilking. När det gäller de regionala skillnaderna så ska de debatteras och man ska leta efter orsakerna. Behandlingar måste dokumenteras. Internationellt finns en stor utmaning att hitta en prismodell så att även fattiga länder kan introducera nya cancerläkemedel utan att deras cancervård havererar.

Inom många områden behövs nya analyser för att kartlägga vilka patienter

som kan gagnas av ett läkemedel. Men det innebär också att mer pengar behövs till diagnostik, för även den kan kosta mycket.

Lokalt i Skåne påverkas ekonomin för cancervården av att universitetssjukhuset går back en halv miljard kronor. Budgeten för cancerläkemedel är år 330 miljoner kronor 2011, men det finns ett krav på 10 procents minskning för 2012.

Visserligen sparar man en del när patienten på några läkemedel går ut och man använder biosimilars. Men det räcker inte.

– Nu kommer ipilimumab och vemurafenib mot maligna melanom, liksom nya läkemedel mot prostatacancer, KML, lungcancer, äggstockscancer plus en ökad användning av trastuzumab och bevacizumab. Det är en svår nöt att knäcka, sade Nils Wilking.

Ett sätt att planera är att man samarbetar med andra regioner för att kartlägga framtida kostnader för nya läkemedel, men också att jämföra gamla läkemedel med nya.

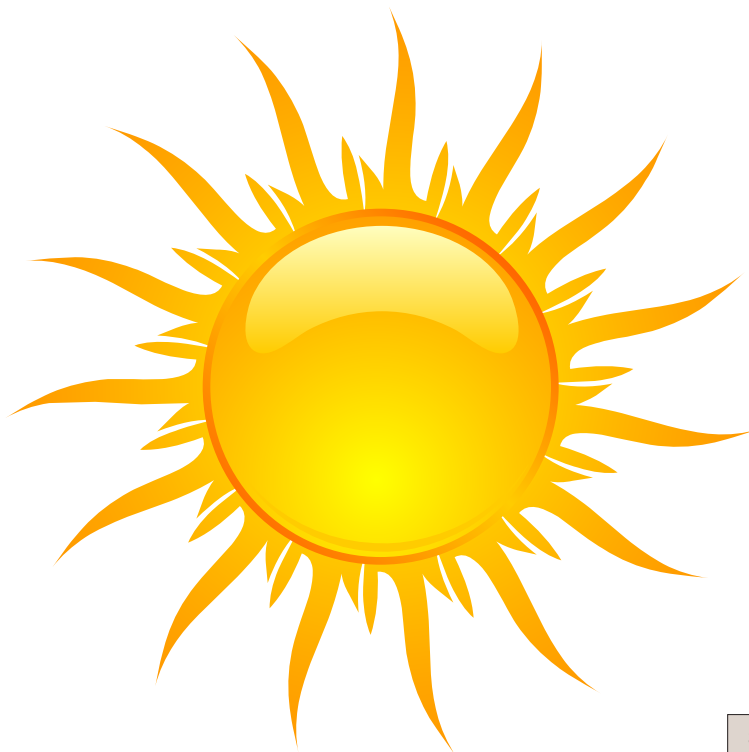
– Vi beräknar hur mycket ett läkemedel kostar per månad i bättre överlevnad. För ipilimumab skulle det innebära 113 000–192 000 kr beroende på vilka data man använder. För vemurafenib skulle kostnaden bli 170 000 kronor med det amerikanska priset på läkemedlet, sade Nils Wilking.

Och vilken plats har de nya läkemedlen mot melanom framöver?

– Det finns några frågor som avgör detta. Vilket värde får man för pengarna? Hur ser långtidsöverlevnaden ut? Resistens mot BRAF- och MEK-hämmare? Och vi måste samla in mycket data för de individuella patienterna? De bästa lösningarna måste finnas i en dialog mellan vården och industrin, sade Nils Wilking.

REFERENSER

1. N Engl J Med 2011; 364:2517-2526



STEN ERIK JENSEN, MEDICINJOURNALIST



Skolmedicinen och komplementärmedicinen (KAM) i Sverige pratar i princip helt förbi varandra. Men patienten är i dag välinformerad och ställer krav på att deras doktor ska kunna ge dem råd även på komplementärområdet. Detta var utgångspunkten för en temadag om KAM i sjukvården den 18 november i Stockholm, ett samarrangemang mellan Karolinska universitetssjukhuset, Karolinska institutet och Novartis.

”Dagens cancerpatienter är ofta välinformerade och pålästa. De har också många funderingar kring våra behandlingsrekommendationer och komplement till dem. En del överväganden handlar om komplementära behandlingar och frågorna om dessa blir allt fler även till oss”.

Så inledde överläkare **Mariann Iristo** en temadag om komplementär medicin i november 2011.

Mariann Iristo är överläkare på onkologiska kliniken, Karolinska universitetssjukhuset, och sektionschef på den stora sektionen för bröstcancer, gynekologisk cancer och sarkom.

– Mina medarbetare, läkare, sköterskor och undersköterskor, har påpekat för mig att många av våra patienter gärna vill ha råd från oss i sjukvården om komplementära behandlingar – framför allt om olika preparat. Från det utvecklades tanken att vi på något sätt måste lära oss mer om patienternas tankar kring behandlingsval, men också hur vi kan ge råd om vad som är säkert, vad som kan vara direkt farligt och vad som kan motverka effekterna av cancerbehandlingen. Därför föddes tanken på en temadag.

Temadagen är ett samarbete mellan Sektionen för bröstcancer, gynekologisk cancer och sarkom på Karolinska universitetssjukhuset, Institutionen för neurobiologi, vårdvetenskap och samhälle på Karolinska institutet och Novartis.

– Vi går mot en alltmer specialiserad och avancerad behandling, säger Jenny Olsson, affärsutvecklingschef på Novartis. Vi behöver förstå och veta mer om hur patienterna mår under sin behandling – inte bara fysiskt utan också psykiskt. Vi vill gärna veta hur patienterna önskar att deras livskvalitet ska bli så bra som möjligt under tiden de får sin onkologiska behandling.

Komplementär- och alternativmedicin (KAM) är en bred kategori av hälso- och sjukvårdsbehandlingar, som står utanför den vård som ges i det rådande politiska hälso- och sjukvårdssystemet i ett samhälle. Begreppet inkluderar alla aktiviteter och idéer som definieras av dess användare som medel för prevention eller behandling av sjukdom eller sådana som används för att främja hälsa eller välbefinnande.

Här ingår bland annat akupunktur, akupressur, antroposofisk medicin, aromaterapi, ayurveda, functional food, healing, homeopati, hypnos, kinesiologi, kiropraktik, massage, meditation, naturpreparat, osteopati, shiatsu, traditionell kinesisk medicin, yoga.

Trots mångfalden av KAM-behandlingar finns egenskaper med dem som patienter upplever som något gemensamt, till exempel:

- Holistiska egenskaper (helhetssyn på människan som tar hänsyn till både kroppsliga och själsliga faktorer).
- Fokus på en ”livskraft”.
- Fokus på andlighet.
- Positiv definition av hälsa.
- Starkt fokus på patient/terapeutrelationen.

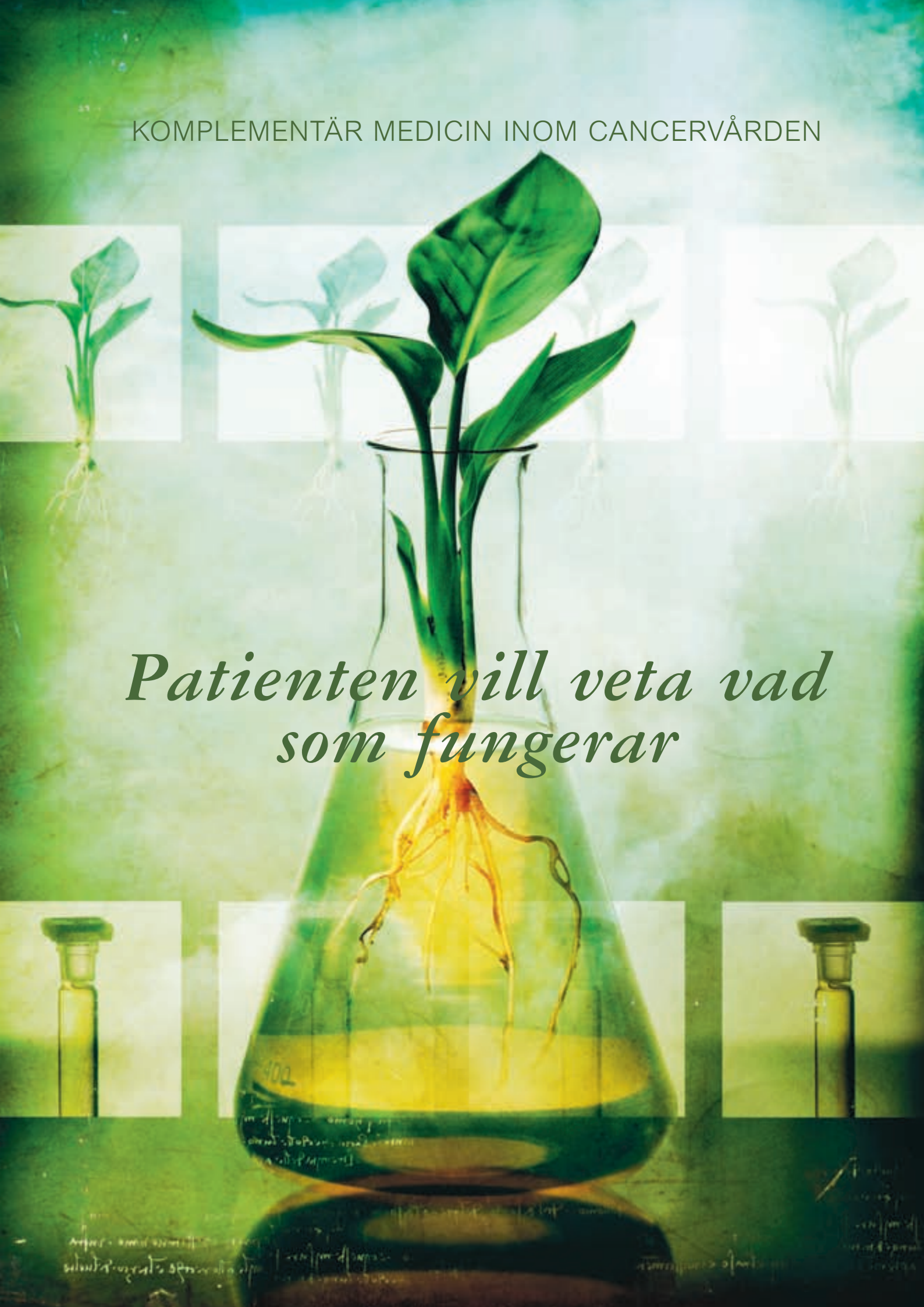
Patienter upplever naturpreparat som ofarliga, ”snälla” jämfört med andra läkemedel, att de ger förbättrad fysisk och psykisk hälsa, upplevd förbättring av sjukdomen – men också att de ger vissa biverkningar.

VIKTIGT BEJAKA EVIDENS

Johanna Hög, apotekare och medicine doktor vid Karolinska institutet, berättar om användning av komplementära och alternativa behandlingsmetoder bland svenska cancerpatienter.

KOMPLEMENTÄR MEDICIN INOM CANCERVÅRDEN

*Patienten vill veta vad
som fungerar*



ter. Johanna Hök ingår i en forskargrupp på Karolinska institutet och arbetar med utbildningar om naturläkemedel och ger orienteringskurser om komplementär medicin för blivande läkare, sjuksköterskor och legitimerad vårdpersonal.

– Det finns ett stort behov av mer forskning på det här området, men till det finns mycket begränsade resurser, säger Johanna Hök. Ett annat stort problem är polariseringen.

– Dialogen mellan de som företräder skolmedicin och de som är intresserade av komplementär medicin är i princip icke-existerande. Man pratar helt förbi varandra. Mitt mål är att det ska utvecklas en mer nyanserad bild.

”Dialogen mellan de som företräder skolmedicin och de som är intresserade av komplementär medicin är i princip icke-existerande. Man pratar helt förbi varandra.”

Johanna Hök

Sverige är ganska unikt i sitt förhållningssätt till det här området. Många andra länder har inkorporerat det här i sjukvården. Sverige behöver en offentlig plattform för information, utbildning, forskning och bevakning av dessa frågor. Sådana finns i flera andra länder, bland andra Norge och Danmark.

– Det cirkulerar mycket anekdoter om detta bland svenska vårdgivare, och jag har mött mycket starka känslor under arbetet med min avhandling, berättade Johanna Hök. Det handlade ofta om patienter som åkt iväg till någon alternativ behandling och kommit tillbaka mycket sämre.

Komplementärmedicin innebär ett väldigt spann från det som man kan tro är det mest suspekta, till det som har en god evidensbas men ändå inte är riktigt vedertaget inom vården. En del är accepterat i dag, exempelvis akupunktur.

– Diversiteten ställer till det för oss som vill ha ordning och reda, säger Johanna Hök. Men det är ofta det som patienterna ser som en tillgång och uppskattar mest, ”smörgåsbordet” med så många olika metoder och medel, valmöjligheten.

– Evidens inom vård och forskning är givetvis mycket viktigt. Men jag har under mitt avhandlingsarbete uppmärksammat patientperspektivet och upptäckt vikten av att bejaka olika typer av evidens. Om vi inte uppmärksammar patienternas användning av komplementära metoder riskerar vi att missa viktig information om hur patienter hanterar sin livssituation under sjukdomen.

– Dessutom utsätter vi patienterna för fara, säger Johanna Hök.

– Det allvarliga är att vissa av dessa medel kan interagera med cytostatika – åtminstone i teorin. Dock vet vi i dag ganska lite om den kliniska relevansen av de här interaktionerna. Det måste vi ta reda på.

Johanna Höks avhandling heter ”Undersökning av exceptionella sjukdomsförlopp i samband med cancerpatienters an-

vändande av komplementär- eller alternativmedicin”. Studien genomfördes under ledning av Centrum för studier av komplementärmedicin, CSC, Institutionen för omvårdnad, Karolinska institutet, och ingick i ett nordiskt samarbetsprojekt. Tidigare har hon gjort en utredning för WHO 2004 om riktlinjer för konsumentinformation kring traditionell medicin och KAM.

PATIENTER INGA PASSIVA OFFER

Gerd Nagel, onkolog och hematolog, är pensionerad sedan många år, men har en praktik i Zürich och fortsätter att undervisa. Han är en mycket uppskattad föredragshållare.

– Jag behandlar inte tumörer längre, men jag behandlar människor, sade han. Gerd Nagel har grundat Stiftung Patientenz i Tyskland och Schweiz. Som framgår av namnet är syftet att stärka patienternas ställning, att ge dem kompetens och kunskap. Man undervisar, håller kurser, ger ut böcker – den senaste heter ”How to treat my doctor”.

– Patientrollen har förändrats, sade Gerd Nagel. För ungefär 50 år sedan sökte man hjälp hos doktorn när man var sjuk, man tog för givet att doktors råd var bra och följde dem. Det som hänt är att patienterna successivt blivit mer kravställande. Det kommer att krävas ett nytt förhållningssätt hos läkarna, ett mycket mer konsultativt förhållningssätt, där patienten själv fattar sitt beslut och läkaren eller någon annan profession är ett slags rådgivare som förser patienten med ett beslutsunderlag.

– Dagens cancerpatienter vill inte vara passiva offer, sade Gerd Nagel. De vill ta tillbaka kontroll och suveränitet. Vi ska bara serva patienten! Alla undersökningar och resultat tillhör patienten. När jag började som doktor tillhörde provsvaren patologen, röntgenplåtarna tillhörde radiologen.

Det är viktigt att läkare och annan vårdpersonal i sin attityd och i sina rutiner kan klara av den mer informerade patienten, att man hittar sitt förhållningssätt där och inte känner sig hotad.

Läkare och annan sjukvårdspersonal behöver också hålla sig informerade om vad som finns i utbudet på internet, så att man inte blir ställd när man får en lunta med utskrifter! Här måste man kunna ge råd och guida patienten. Det gäller att läkarna inte bara tittar på sina egna nätplatser utan håller koll på dem som är anpassade för patienter och allmänhet.

– Jag rekommenderar inte aktivt KAM till mina patienter, men jag går igenom komplement och hjälper dem att hitta metoder med bevisad effekt och evidens, som inte har kontraindikationer och interaktioner.

Det finns ett enormt behov hos cancerpatienter att hitta metoder att hantera sitt liv och sin sjukdom. Jag och mina kolleger möter tre allt överskuggande frågor, berättar Gerd Nagel:

- 1. Hur kan jag skaffa mig ett starkt försvar mot sjukdomen, vilka förändringar i mitt liv behövs?**
- 2. Vilken är min väg tillbaka till ett normalt liv, hur kan jag lämna sjukdomen bakom mig?**
- 3. Vad kan jag göra själv för att tillfriskna fortare, för att komplettera cancerbehandlingen?**

– Svaren på dessa frågor finns hos patienten själv. Jag kan hjälpa henne eller honom att hitta sina egna resurser. Och jag kan guida patienterna i det stora utbud som finns inom KAM.

Information är nyckelordet på Gerd Nagels cancermottagning.

– Vi använder enkla och begripliga bilder, och vi använder aldrig ordet alternativ utan komplementär. För KAM är inte ett alternativ till onkologisk behandling och ska inte ersätta den. KAM är ett komplement.

Gerd Nagels patienter får 90 minuters konsultation.

– Efter det vet jag vem min patient är, vilken hennes önskan och målsättning är och hur hennes egna resurser och hennes motivation ser ut. Hur hennes familj och sociala nätverk ser ut, om hon har ångest och oro. Då kan vi tillsammans göra en individuell planering av hennes rehabilitering och kamp mot sjukdomen. Och där är KAM bara en del i konceptet.



”Vi använder aldrig ordet alternativ utan komplementär. För KAM är inte ett alternativ till onkologisk behandling och ska inte ersätta den. KAM är ett komplement.”

Gerd Nagel

FINNS INGEN KONSENSUS OM KAM

En genomgång av 70 internationella undersökningar visar att 97 procent av cancerpatienterna använder naturmedel eller andra komplementära medel. Ändå finns ingen konsensus vad KAM är, säger professor **Marcus Horneber**, Institut für Medizinische Onkologie i Nürnberg.

Undersökningar bland patienter med spridd cancer visar att KAM-användare har en fördel när det gäller att hantera sin sjukdom (coping), de har en större övertygelse om att deras cancer är botbar. De har också större behov av kontroll över beslut om cancerbehandlingen.

Det finns stora kulturella skillnader. Flera studier visade till exempel att bland turkiska invandrade kvinnor med

bröstcancer använde 50 procent växtbaserade naturmedel, men ingen av dem betraktade dessa medel som KAM.

– Det finns en utbredd uppfattning bland KAM-användare att cytostatika är ett gift som hämmar immunförsvaret. Dessa patienter måste få hjälp att korrigera sin bild av onkologisk behandling.

Marcus Horneber berättar om Arbeitsgruppe Biologische Krebstherapie, vars syfte är att möta behovet av trovärdig information hos både patienter och sjukvårdspersonal. Gruppen vill – och har till stora delar lyckats – skapa ett interdisciplinärt nätverk av kompetens inom onkologi/hematologi (läkare och sköterskor), psykoonkologi, epidemiologi, farmakologi, allmänmedicin, KAM-rådgivare, patientorganisationer, cancerorganisationer, informatörer och rådgivare.

Pluralism är den mest etiska modellen, anser Marcus Horneber.

– Vi bör sträva efter att överbrygga motsättningarna mellan skolmedicin och komplementär medicin. Pluralism, ömsesidig respekt och en öppen kommunikation kan stimulera samarbete, forskning, utbildning och koordination mellan system. Och det kan definitivt förbättra relationen mellan patienter och deras läkare. Först då har vi fått en modern onkologi!

Marcus Horneber berättade också om nätplatsen Cam Cancer Information Line (www.cam-cancer.org), vars syften är att ge trovärdig information om komplementär och alternativ medicin till allmänhet och profession och att bygga ett internationellt nätverk kring KAM i cancervärden.

Läkare med klinisk erfarenhet av medicinsk onkologi ger gratis konsultation via nätet eller per telefon. På nätet ges cirka 800 konsultationer per år. Varje konsultation tar ungefär 30 minuter. 32 procent av konsultationerna rör bröstcancer. De vanligaste frågorna rör konventionell terapi, diet och näring, naturmedel och psykosocial support.

LÄS MER

Johanna Höks avhandling finns i KI:s databas: “Use of complementary and alternative medicine in the context of cancer: Perspectives on exceptional experiences”

NÅGRA RÖSTER FRÅN TEMADAGEN

Vilka lärdomar från symposiet tror du kommer att initiera förändringar/förbättringar – för läkare så väl som cancerpatienter?

Mariann Iiristo, överläkare och sektionschef på sektionen för bröstcancer, gynekologisk cancer och sarkom, Karolinska universitetssjukhuset:

– Det jag själv tog mest fasta på var Marcus Horneber och den informationslinje man har på cancercentret i Nürnberg. Kanske är det något som även våra patienter skulle uppskatta, men vi vet inte.

– Jag tror inte det är en lätt uppgift att starta en sådan verksamhet. Det fordrar mycket arbete och engagemang av flera olika professioner, kunskapssökande och så vidare. Men jag tror i alla fall att professionen bör vara delaktig i att informera patienterna – i stället för att de hänvisas till att leta själva på nätet eller få oseriös information.



••• komplementär medicin

– De frågor patienterna ställer handlar dessutom inte bara om de komplementära behandlingsmetoderna, utan ofta om de onkologiska behandlingarna och deras utförande – effekter, biverkningar och påverkan på immunförsvaret, säger Mariann Iiristo,



Elisabet Lidbrink, överläkare på bröstmottagningen vid Karolinska universitetssjukhuset:

– Det allra viktigaste budskapet är förstås att ingen av oss läkare eller sköterskor ska ha den djupt föraktfulla attityd till komplementär medicin som var vanlig förr. Det har absolut blivit bättre i Sverige.

– Vi ska lära oss fråga vänligt om våra patienter använder komplementär medicin och erkänna att vi inte vet så mycket. Framför allt ska vi vara så pålästa att vi kan säga; det här är farligt för dig, det ska du inte ta för det kan interagera med din cancermedicin och försämra din prognos.



Tommy Fornander, överläkare med tumörgruppsansvar för bröstcancer vid Karolinska universitetssjukhuset, kliniskt verksam vid Södersjukhuset:

– Överraskande och positivt var att symposiet så mycket handlade om kommunikation kring patienters behov och inte om specifika komplementära och alternativa behandlingar. De lärdomar som kan dras är att patienternas behov av stöd kring

sin egen hantering av hälsa efter cancerbehandling är mycket större än vi vanligtvis tror.

– Redan symposiet som sådant har väckt tankar som förhoppningsvis gör att patienter och läkare i större utsträckning "talar samma språk" när det gäller vad patienten kan göra själv.

Vilka erfarenheter har du själv av överinformerade/desinformerade cancerpatienter som önskar eller kräver alternativ behandling?

Mariann Iiristo: – Den erfarenhet jag har haft är att det är sällan som patienter säger nej till etablerade onkologiska behandlingar. Det handlar mycket om "Vad kan jag göra själv utöver det du kan erbjuda mig för att det här ska gå så bra som möjligt".

– Men en hel del patienter har på ett eller annat sätt hittat något som de vill pröva, och då vill de veta om det är farligt eller om det kan påverka den onkologiska behandlingen. De hämtar väldigt mycket information från nätet och från vänner och bekanta.

– Det är det som är svårigheten, man kan inte begära att sjukvårdspersonalen ska vara informerad i hela den här jättestora världen av både vetenskapligt korrekt och helt inadekvat information. Där borde kanske onkologerna och övrig personal ges tid för att informera sig om vad som finns på nätet och var det finns någon form av bevis, evidens och signifikans, men också vad som kan vara rent skadligt. Men den tiden finns oftast inte.

Elisabet Lidbrink: – Jag tycker inte att jag har så svårt att tackla det när patienterna tar upp det. Jag berättar om det jag vet, och om de frågar om konstiga saker som jag aldrig hört talas om går jag ibland in på nätet och tittar på det.

– Jag får ofta hela luntor med utskrifter med underliga alternativa medel. Tyvärr hinner jag inte alltid läsa igenom allt, men jag försöker. För de svårt sjuka patienterna blir så glada, jag märker att det har en positiv effekt på deras copingförmåga.

– De är djupt förtvivlade och det är väldigt förståeligt att de klamrar sig fast vid halmstrån av olika slag. Jag gör så gott jag kan för att alltid bemöta, men jag säger alltid min åsikt om jag tror att deras förslag kan vara skadligt.

Tommy Fornander: – Det är i princip inga patienter som kräver alternativa behandlingar av oss. Ett antal vill ha okej på att det är möjligt för dem att utöver skolmedicinsk behandling använda alternativa metoder. Ett mycket stort antal patienter, de flesta, frågar vad de kan göra själva. Således finns ett omätligt stort dolt behov att diskutera dessa frågor.

Har du några personliga önskemål om framtiden för cancerpatienter och deras vård?

Mariann Iiristo: – Vår huvuduppgift är att hitta bättre behandlingar för tumörer i ett tidigt stadium och efter operation. Vår dröm är ju att gruppen som får återfall så småningom inte ska finnas alls. Vi blir allt bättre på att identifiera och individualisera behandlingarna.

– Vi behöver ännu bättre möjligheter och mer resurser för att bedriva forskning kring de nya metoderna och att våra patienter ges möjlighet att delta i kliniska studier med nya läkemedel.

– Det andra är att vi ska bli bättre på att tillfredsställa patienternas behov och att kunna hjälpa dem att finna svar på frågan "Vad kan jag göra själv?". Att kunna hjälpa patienterna att vara delaktiga i sin behandling. Det är viktigt att vi inom sjukvården kan erbjuda patienterna detta.

– De vägarna är olika för olika patienter, och det gäller för oss inom vården att försöka vara lyhörda för individens behov och önskningsar.

Elisabet Lidbrink: – Att vi får behålla den goda vård vi har, att den inte fragmenteras utan att vi kan hålla ihop den. Man är alltid orolig att det som fungerar bra ska slås sönder. Det finns mycket galenskap ovanför oss! Folk som inte förstår vad de håller på med och fattar beslut om.

– Att även de som är kroniskt sjuka i cancer måste få kosta. Vi måste få ta hand om dem på ett värdigt sätt, situationen när det gäller vårdplatser för svårt sjuka är så dålig att man vill gråta. Upphandlingen haltar katastrofalt. Vi måste kunna erbjuda våra patienter en anständig vård i livets slutskede. Det ska vara smärtlindring, livskvalitet och allt som behövs, gärna med komplementär behandling om de så önskar.

Vad anser du om Gerd Nagels och Marcus Hornebers förslag om speciella enheter vid varje cancerklinik där patienter och deras anhöriga kan få tid och information om olika behandlingsalternativ?

Elisabet Lidbrink: – Jag är tveksam till om det finns tillräckligt stort behov i Sverige, och jag tycker inte att det hör hemma på våra sjukhus. I Tyskland är det annorlunda där alternativa behandlingar av olika slag är en självklarhet, där finns en oerhört stor marknad med naturmedel.

– En del av våra patienter söker sig ju till Vidarkliniken och den antroposofiska behandlingsmodellen. Där finns också en av läkarna från SÖS som arbetar halvtid. Jag försöker dock alltid vara tydlig med att jag är skeptisk mot en del av deras regimer, men att jag anser att de gör mycket annat gott för svårt sjuka patienter. De kan erbjuda saker som inte jag kan, själavård.

Tommy Fornander: – Jag tror inte att speciella enheter för detta är något som vi vare sig bör eller kan ställa upp med – i varje fall inte när det gäller att erbjuda komplementära behandlingar. Alternativa behandlingar står ju dessutom definitionsmässigt i motsatsställning till de behandlingar vi har skyldighet att rekommendera enligt hälso- och sjukvårdslagen.

– Rekommendationer om komplementära åtgärder som ökad fysisk och mental aktivitet är däremot i överensstämmelse med vårt uppdrag.



VEM ANVÄNDER KAM I SVERIGE?

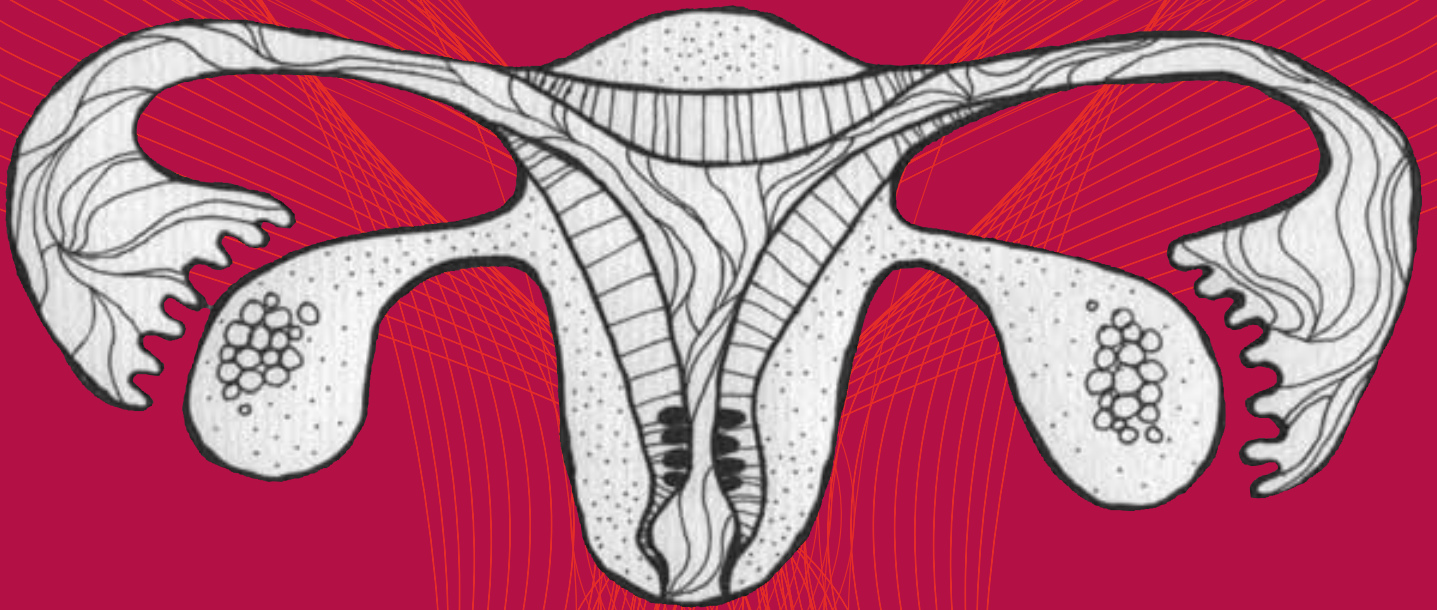
Resultat från en undersökning av 1 001 stockholmares vårdsökande år 2000:

- 49 procent har någon gång besökt en KAM-behandlare.
- 20 procent har fått KAM-behandling det senaste året.
- Välutbildade kvinnor och höginkomsttagare konsumerar mest KAM.
- Massage, naturpreparat, akupunktur, kiropraktik och naprapati är de vanligast förekommande formerna.
- Det vanligaste skälet till att cancerpatienter använder KAM är att de själva vill bidra till en bättre hälsa.
- Vanligaste orsaken till att cancerpatienter inte berättar om sin användning av KAM är att de är rädda för att försämra relationen till sjukvården. Bröstcancerpatienter i Sverige (2011)
- 34 procent använde naturprodukter, vitaminer/mineraler pre-operativt.
- 58 procent använde naturprodukter, vitaminer/mineraler post-operativt vid tillfrågan under åtminstone ett besök.
- Vanligast är Omega-3, linfröolja, vitlökspreparat, rosenrot, röd solhatt.

SUSANNA HAUFFMAN, MEDICINJOURNALIST

FOTO: FREDRIK HJERLING





”Äggstockscancer har fördelen att den trots spridning i regel respekterar vävnaden den växer i och har ett mindre invasivt förlopp än flera andra vanliga tumörformer.”

FÖRSIKTIG OPTIMISM OM OVARIALCANCER

Hoppet om att kunna förbättra resultaten vid behandling av ovarialcancer växer bland svenska experter på gynekologisk cancer. Flera faktorer bidrar: Nya målriktade terapier är på väg, det första nationella vårdprogrammet för ovarialcancer har tagits fram och en koncentration av kirurgin till färre kliniker har påbörjats.

Incidensen av ovarialcancer i Sverige har minskat sedan 1980-talet, de senaste tio åren med cirka 2,7 procent per år. I dag diagnostiseras omkring 750 nya fall per år. Orsaken till det minskade insjuknandet antas till stor del vara att de kvinnor som nu når de äldre åren då risken för äggstockscancer är som störst (40–70 år, medelålder 63 år), ofta har använt p-piller. P-pilleranvändning, amning och flera graviditeter har identifierats som några av skyddsfaktorerna när det gäller ovarialcancer.

FORTFARANDE HÖG DÖDLIGHET

Standardbehandlingen vid ovarialcancer är kirurgi följt av kemoterapi. Introduktionen av platinum och taxaner som första linjens behandling tillsammans med kirurgi har gradvis bidragit till att förlänga överlevnaden. Det gäller framför allt ett- och tvåårsöverlevnaden, men även i viss grad femårsöverlevnaden.

Dödligheten i ovarialcancer är dock fortfarande hög. Omkring 600 kvinnor om året dör av denna sjukdom. Den relativa femårsöverlevnaden ligger strax under 50 procent och den relativa tioårsöverlevnaden något under 40 procent.

– Vid tidig ovarialcancer är prognosen i de flesta fall god. Tyvärr upptäcks dock sjukdomen ofta först i avancerade stadier med omfattande metastasering, säger överläkare Elisabeth Åvall Lundqvist, professor i onkologi med särskild inriktning mot gynekologisk onkologi vid Karolinska institutet och överläkare vid avdelningen för gynekologisk onkologi på Radiumhemmet, Karolinska universitetssjukhuset.

De tidiga symtomen är ofta svårtolkade. Vanliga debutsymtom är ökat bukombång, urinträngningar, bäcken-/

buksmärta och mättnadskänsla/apetitförlust. Andra förekommande symtom är vaginal blödning, andningsbesvär, ventrombos i ben/bäcken, trötthet och ändrade avföringsvanor.

Majoriteten av kvinnor har avancerad sjukdom vid diagnosen, vilket återspeglar ibland annat avsaknaden av screeningmetod för tidig upptäckt. Ovarialcancer är en cytostatikakänslig tumör och merparten av tumörerna svarar på primärbehandling. Problemen är att flertalet får recidiv och att tumören ofta utvecklar cytostatikaresistens.

NATIONELLT VÅRDPROGRAM

Ovarialcancer har valts som ett av sju områden där nationella vårdprogram nu via Sveriges kommuner och landsting tas fram inom ramen för den nationella cancerstrategin. Elisabeth Åvall Lundqvist leder arbetet med det nationella vårdprogrammet för ovarialcancer.

– Det övergripande målet är att kvinnor med ovarialcancer ska ges en kunskapsbaserad och ändamålsenlig vård. Alla patienter med ovarialcancer ska få en likvärdig utredning, behandling och uppföljning oavsett var i landet de bor, säger hon.

Hon är glad över att ovarialcancer nu uppmärksammas bland annat genom programarbetet.

– Inte minst tack vare den nationella cancerstrategin sker det äntligen framsteg som gör de gynonkologiska sjukdomarna sedda. De kommer inte att vara "tysta" sjukdomar längre.

Arbetsgruppen bakom vårdprogrammet består av en representant för gynekologisk tumörkirurgi, en för gynekologisk onkologi, en för bild- och funktionsmedicin och en representant för patologi/cytologi från vart och ett av de sju region-

••• ovarial cancer

sjukhusen i Sverige. I arbetsgruppen ingår även två sjuksköterskor och en patientföreträdare. Gruppen knyter också kompletterande expertis till sig vid behov och har administrativt och annat stöd av Regionalt cancercentrum i Västra Götalandsregionen.

Programarbetet inleddes i början av 2011 och den 31 december lämnade arbetsgruppen en första version ifrån sig.

Vårdprogrammet är ett omfattande dokument där alla delar av vården vid ovarialcancer går igenom. Rekommendationer ges utifrån det rådande evidensläget, som beskrivs. Programmet är kopplat till det svenska kvalitetsregistret för gynekologisk onkologi.

Hur det nationella vårdprogrammet ska genomföras i den praktiska verkligheten blir en uppgift för beslutsfattarna i varje region att diskutera och formulera. Samtidigt som den processen nu inleds, har arbetsgruppen redan börjat planera en uppdatering.

– Det kommer hela tiden ny kunskap och vårdprogramgruppen kommer att fortsätta att arbeta aktivt med att utveckla vården vid ovarialcancer, säger Elisabeth Åvall Lundqvist.

CENTRALISERING AV KIRURGIN

En rekommendation i det nationella vårdprogrammet kommer möjligen att bli kontroversiell på en del håll i landet. Det handlar om den rekommendation som säger att kvinnor med misstänkt ovarialcancer bör remitteras till ett gynekologiskt tumörkirurgiskt centrum vid en kvinnoklinik.

Med vårdprogrammets definition av ett sådant centrum innebär det i praktiken att kirurgin vid ovarialcancer bör koncentreras till de sju regionsjukhusen. I dag opereras dessa kvinnor vid sammanlagt 30 enheter runt om i Sverige.

Bakgrunden till rekommendationen är att forskningen allt mer övertygande visat att extensiv primär kirurgi med komplett resektion av all makroskopisk tumörväxt ger en tydligt förbättrad prognos i avancerade stadier (III och IV) av ovarialcancer (se faktaruta).

– Om man gör omfattande kirurgi på de patienter som klarar det, kan man sannolikt öka överlevnadsmöjligheterna betydligt, säger överläkare Pernilla Dahm-Kähler, gynekologisk tumörkirurg vid Sahlgrenska universitetssjukhuset i Göteborg och medlem av arbetsgruppen bakom det nationella vårdprogrammet.

– Äggstockscancer har fördelen att den trots spridning i regel respekterar vävnaden den växer i och har ett mindre invasivt förlopp än flera andra vanliga tumörformer. Det ger kirurgen möjlighet att genom att vara ihärdig verkligen få bort varenda liten cancerknottra och minska tumörbördan maximalt inför cytostatikabehandlingen.

– Vid vår klinik planeras en operation av avancerad äggstockscancer in som en heldag med stor kirurgi och ett inarbetat operationsteam där det finns tillgång till både leverkirurgi och tarmkirurgi.

Den internationella trenden är att selektera de patienter med avancerad ovarialcancer som klarar extensiv kirurgi för operation på specialiserade enheter. Flera studier tyder på förlängd överlevnad för patienter som opereras på sådana enheter.

Både i Norge och Danmark är kirurgin vid avancerad ovarialcancer sedan några år centraliserad till ett fåtal center.

STADIEINDELNING OVARIALCANCER

Ovarialcancer stadiindelns enligt FIGO:s (International Federation of Gynecology and Obstetrics) nomenklatur där kirurgiska fynd vid primäroperationen avgör stadiindelningen efter histologisk undersökning.

• **Stadium I** innebär tumörväxt begränsad till äggstockarna.

• **Stadium II** innebär växt i den ena eller båda äggstockarna, med utbredning i bäckenet.

• **Stadium III** definieras förenklat av tumörspridning i bukhålan utanför lilla bäckenet.

Stadium IV innebär fjärrmetastasering.



Pernilla Dahm-Kähler
Foto: Regionalt cancercentrum väst



Elisabeth Åvall Lundqvist

Även i några regioner i Sverige har centralisering redan genomförts eller påbörjats. Förhoppningen är att det nationella vårdprogrammet nu ska skynda på den utvecklingen.

SKRÄDDARSYDDA BEHANDLINGAR

Det finns också ett stort behov av nya medicinska behandlingsmöjligheter, bland annat för kvinnor som av olika skäl inte kan opereras optimalt och på grund av problematiken med förvärvad cytostatikaresistens. Även på detta område ser experterna nu en positiv utveckling.

Kvinnor med ovarialcancer är ingen av de större patientgrupperna och de som arbetar med gynekologisk cancer talar om en viss tröghet när det gäller att få igång kliniska behandlingsstudier för dessa patienter.

"Nya epidemiologiska och molekylärbiologiska data talar för att man inte bör se ovarialcancer som en enhetlig sjukdom."

Läget har dock förbättrats tack vare nordiskt, europeiskt och internationellt forskningssamarbete, för svensk del bland annat via Nordiska sällskapet för gynekologisk onkologi (NSGO). Dessutom rapporteras om ett ökande intresse från industrins sida. Sverige har på senare år deltagit i ett tiotal akademiskt initierade internationella multicenterstudier av medicinsk behandling vid ovarialcancer och även ett antal studier initierade av industrin.

Ett flertal nya terapier prövas i studier riktade till specifika grupper av patienter.

– Vi kommer att kunna anpassa behandlingen allt mer till vilken patient vi har framför oss. Det är ett viktigt framsteg, säger överläkare Susanne Malander, gynekologiska kliniken vid Lunds universitetssjukhus, som även hon är med i arbetet med det nationella vårdprogrammet.

Bland de nya läkemedel mot ovarialcancer som väntas få störst betydelse de närmaste åren märks angiogeneshämmarna. En av dem, bevacizumab (Avastin), finns redan på marknaden och har gett positiva preliminära (när detta skrivs i december 2011) resultat i kombination med cytostatika, följt av underhållsbehandling med enbart angiogeneshämmaren, till suboptimalt opererade patienter i stadium III och IV.

En annan lovande angiogeneshämmare som finns i pipeline är den trippelverkande BIBF 1120 (intedanib). Denna

antikropp blockerar tre olika receptorer för tre olika tillväxtfaktorer som är involverade i tumörens blodkärlsnybildning – VEGFR (vascular endothelial growth factor receptors), PDGFR (platelet derived growth factor receptors) och FGFR (fibroblast growth factor receptors).

BIBF 1120 prövas för närvarande i kliniska studier som tilläggsbehandling vid ovarialcancer och ett flertal andra tumörer. En ansökan om godkännande väntas inom kort.

PARP-hämmarna är ytterligare en grupp av målriktade läkemedel som är under utveckling för behandling vid bland annat ovarialcancer. De har hittills visat sig kunna vara effektiva hos patienter med en viss typ av ärftlig äggstockscancer.

INTE BARA EN SJUKDOM

Nya epidemiologiska och molekylärbiologiska data talar för att man inte bör se ovarialcancer som en enhetlig sjukdom. Det tycks i stället handla om flera olika tumörsjukdomar som delar en anatomisk lokalisation men inte nödvändigtvis är mottagliga för samma terapier.

– Utvecklingen går mot att vi kommer att få ta reda på allt mer om hur tumören beter sig för att kunna välja den mest effektiva behandlingen, säger Susanne Malander.

Att kunna ställa diagnosen tidigare än vad som ofta sker i dag skulle sannolikt förbättra prognosen i många fall av ovarialcancer. I dag finns inget test eller någon markör som i sig är tillräcklig för att ställa diagnos. Markören CA-125 ingår i det malignitetsriskindex (RMI, risk of malignancy index) som kan beräknas vid misstänkt ovarialcancer, men CA-125-värdet är ensamt en ytterst osäker diagnosfaktor eftersom värdet i många fall av ovarialcancer *inte* är höjt.

Forskning pågår om en ny intressant tumörmarkör, HE4, som i kombination med CA-125 tycks kunna ge värdefull hjälp vid diagnostik av ovarialcancer.

– De två markörerna kanske på sikt kan göra att vi hittar patienterna lättare, säger Susanne Malander.

I det nationella vårdprogrammet har kriterier utformats för när man bör misstänka ovarialcancer och remittera patienten till ett gynekologiskt tumörkirurgiskt centrum. Ambitionen är att öka medvetenheten både i vården och hos allmänheten om vilka symtom tidigt ovarialcancer kan ge.

Nyrtillkomna, varaktiga, diffusa symtom från till exempel buken eller urinvägarna, med eller utan vaginala blödningar, är inget som man ska avvakta med, framhåller Susanne Malander.

– Till mina kandidater brukar jag säga "Tänk äggstockscancer om en kvinna kommer till vårdcentralen med sådana besvär!". Om ingen annan uppenbar förklaring finns, bör patienten snarast möjligt remitteras vidare för utredning av misstänkt ovarialcancer. Studier har visat att man genom att mer aktivt uppmärksamma den här typen av symtom, kan upptäcka sjukdomen tidigare.

HELENE WALLSKÄR, MEDICINJOURNALIST

ILLUSTRATION: LOVISA ROEGIND



Proteasomhämmare med ny verkningsmekanism

Bortezomib är ett relativt nytt cancerläkemedel som hämmar proteasomernas nedbrytning av defekta proteiner, vilket leder till apoptos. En svensk forskargrupp vid Cancercentrum Karolinska har nyligen identifierat en ny typ av proteasomhämmare, kallad b-AP15, som har en annan verkningsmekanism än bortezomib. Den nya substansen kan förhoppningsvis användas för behandling av bortezomibresistent maligniteter, skriver här professor **Stig Linder**, Karolinska institutet, Solna, som ingår i forskargruppen.

Bortezomib (Velcade) är den första proteasomhämmare som godkännts för behandling av cancerpatienter (multipelt myelom och mantelcellslymfom). Bortezomib verkar genom att hämma proteasomens enzymatiska nedbrytning av substratproteiner.

Vår forskningsgrupp vid Cancercentrum Karolinska har nyligen identifierat en ny typ av hämmare av ubiquitin-proteasomsystemet som vi kallar b-AP15¹. b-AP15 hämmar mekanismen för hur proteinsubstrat processas innan de kan klyvas av proteasomen. Skillnaden i verkningsmekanism har visat sig medföra en starkare cytotoxisk aktivitet för b-AP15.

Av speciellt intresse är att substansen kan avdöda celler som överuttrycker det antiapoptotiska Bcl-2-proteinet. b-AP15 är licensierat till Vivolux AB, Uppsala, för vidare utveckling mot kliniska prövningar.

RESISTENSUTVECKLING PROBLEM

En stor del av våra nuvarande cancerläkemedel utvecklades för mer än 30 år sedan. DNA-skadande ämnen såsom cisplatin, doxorubicin, camptothecin och etoposid tillhör tillsammans med olika mitoshämmare fortfarande våra mest verksamma cancerläkemedel, medan nyutvecklade målriktade substanser (exempelvis tyrosinkinashämmare) inte uppvisar lika goda kliniska effekter.

Läkemedelsföretagen har under ett antal år satsat stora resurser på att utveckla målriktade läkemedel. En ökad förståelse för cancercellens fysiologi, främst hur celltillväxt och apoptos regleras, har förväntats kunna exploateras i form av nya, effektiva och biverkningsfria cancerläkemedel.

Tyvärr har ofta dessa förhoppningar kommit på skam – tumörcellers regleringsmekanismer har visat sig vara oväntat komplexa och celler har förmåga att

utveckla kompensatoriska mekanismer efter att en specifik signalväg stängts ner. Resistensutveckling blir därmed ett ännu större problem jämfört med behandling med cytotoxiska läkemedel.

Bredverkande cytotoxiska läkemedel (kemoterapi) dödar tumörceller genom komplexa och multipla mekanismer – det finns därför färre möjligheter att utveckla adaptiva mekanismer. Dessutom är det en fördel att läkemedel dödar målceller i stället för att hämma celltillväxt – döda celler förblir döda. Det är därför sannolikt att cytotoxiska läkemedel, trots sina olika biverkningar, kommer att fortsätta att vara i kliniskt bruk i ytterligare många år framåt.

PROTEASOMEN TERAPEUTISKT MÅL

Ubiquitin-proteasomsystemet anses vara cellens viktigaste maskineri för intracellulär proteinnedbrytning. Systemet baseras på att proteiner som ska nedbrytas märks med en adresslapp, ett litet protein som kallas ubiquitin (från "ubiquitous", allstädes närvarande).

Ubiquitin är ett evolutionärt konserverat 76 aminosyror långt protein som binder kovalent till målproteiner genom en process som inbegriper flera olika enzymer som kallas E1, E2 och E3. E1 aktiverar och överför ubiquitin till bärarproteinet E2, som i sin tur presenterar ubiquitin för E3. Målproteiner som ska degraderas märks sedan med ubiquitin av E3-ligasen (det finns ett stort antal



Bortezomib
Bortez
Bortezomib
Bort
ib

*"Det finns ett medicinsk
behov av att utveckla pro-
teasombämmare som kan
användas som en andra
linjens terapi vid bortezo-
mibresistens."*

olika E3-ligasor som ombesörjer ubiquitinerings av olika substratproteiner).

26S-proteasomen är ett stort protein-komplex som finns både i cellkärnan och cytoplasman hos alla eukaryota celler. Proteasomen består av en central 20S-enhet som är bunden till en eller två 19S-regulatoriska partiklar (figur 1). Varje 19S-subenhet kan binda det ubiquitinkonjugerade substrat som ska degraderas. Ubiquitin klyvs sedan från substratet vilket därefter matas in i 20S-enhetens proteolytiska kammare för att degraderas till peptider.

Proteasomerna har en central roll i cellens homeostas genom att eliminera felaktigt veckade och skadade proteiner. De har även en central roll i nedbrytningen av viktiga signalmolekyler som reglerar cellcykelprogression och andra livsviktiga processer.

Hämning av proteasomaktivitet leder till celldöd, oftast inom 24 timmar. Intressant är att tumörceller är känsligare än normala celler för proteasomhämning. Man har spekulerat i att celldöden utlöses av rubbningar i balansen mellan proliferativa och antiproliferativa signaler. Under en period ansågs proteasomhämmarnas cytotoxiska effekter bero på störning av NF κ B-signaler (en transkriptionsfaktor som utgör en så kallad överlevnadssignal i cellen).

Senare studier har givit en något annan bild – troligen leder ansamlingen av icke-degraderade substratproteiner till toxicitet och celldöd². Felveckade proteiner innehåller troligen hydrofoba sekvenser som exponeras på proteinernas ytor på ett onormalt och ofysiologiskt sätt – något som skulle kunna leda till olika intracellulära störningar och organskador.

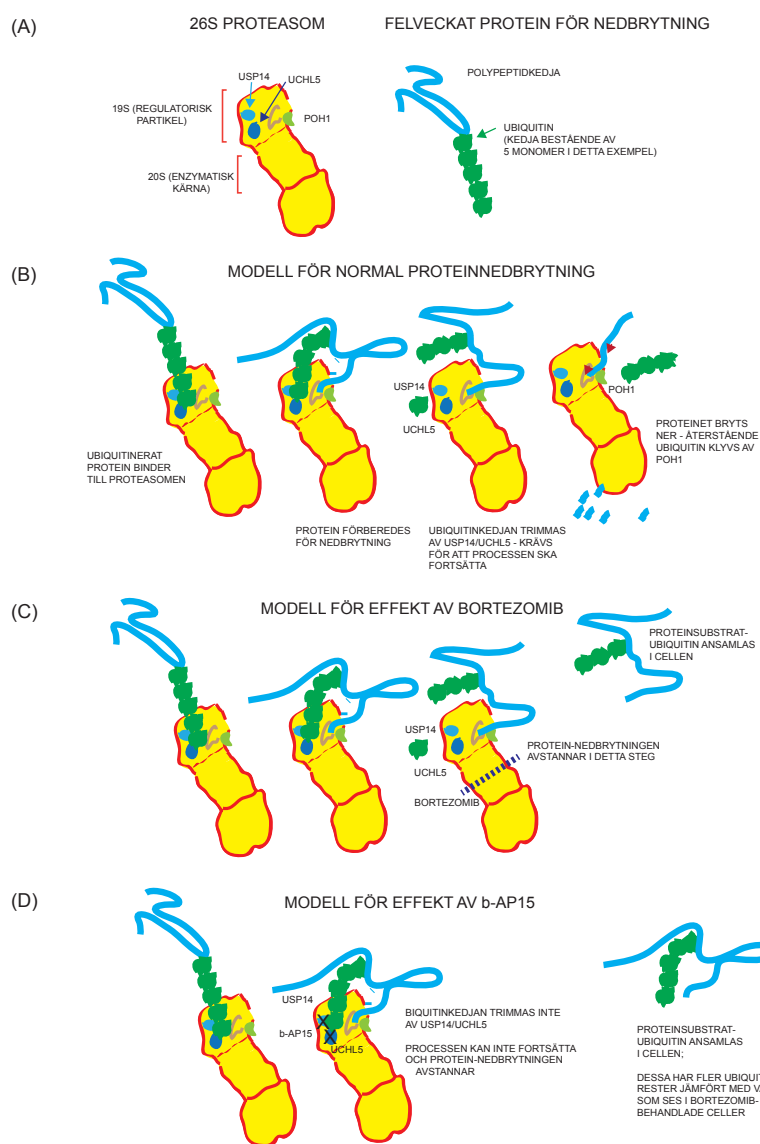
Det har även visats att proteasomhämmare inducerar stress i det endoplasmatiska retiklet (ER-stress)³. Detta beror på att felveckade proteiner normalt transporteras ut ur det endoplasmatiska retiklet för att brytas ned av proteasomerna – proteasomhämning leder därför till att felveckade proteiner ansamlas i ER.

BORTEZOMIB - PROTEASOMHÄMMARE

Bortezomib är en syntetisk substans som hämmar den proteolytiska aktiviteten av proteasomen. Substansen uppvisar cytotoxisk och tillväxthämmande aktivitet

PROTEASOMEN – CELLENS AVFALLSKVARN FÖR PROTEINER

FIG. 1



Figur 1.

A. Proteasomen består av en 19S-regulatorisk enhet och en 20S-enzymatisk kärna. I den regulatoriska enheten återfinns tre deubiquitinerande enzymer: två cysteinproteaser (USP14 och UCHL5) och ett metalloproteas (POH1). Proteasomen bryter ned felveckade proteiner som är märkta med ubiquitin (ett litet protein som tjänar som adresslapp för nedbrytning).

B. Ubiquitinmärkta polypeptidkedjor binder till proteasomens 19S-enhet och förbereds för nedbrytning (kedjorna veckas om och denatureras). De två cysteinproteaserna USP14 och UCHL5 klyver av någon eller några av ubiquitinresterna, vilket verkar krävas för korrekt positionering av substratet för vidare nedbrytning. Kedjan förs sedan in proteasomens katalytiska kammare där den bryts ner till peptider. Under processen klyvs återstående ubiquitin från substratet av POH1.

C. Effekt av bortezomib. Efter bindning till proteasomen trimmas substratet av USP14 och UCHL5, men därefter avstannar processen. Proteinsubstrat-ubiquitin ansamlas i cellen.

D. Effekt av b-AP15. Substratet binder till proteasomen men trimmas inte av USP14 och UCHL5. Processen avstannar därför i detta tidiga skede. De proteinsubstrat-ubiquitin som ansamlas i cellen har ett större antal ubiquitinrester jämfört med (C). Det är möjligt att detta bidrar till en starkare cytotoxisk effekt; det är även möjligt att cellen inte förmår hantera dessa högmolekylära komplex på ett adekvat sätt.

in vitro och antitumoral aktivitet *in vivo*.

Bortezomib är den första proteasomhämmaren som godkänts av den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA, år 2003 som en tredje linjens och år 2005 som en andra linjens behandling för multipelt myelom (MM).

Multipelt myelom är den näst vanligaste formen av hematologiska maligniteter. I Sverige insjuknar drygt 500 personer i multipelt myelom varje år och femårsöverlevnaden är cirka 35 procent(4). Under 2006 beviljade FDA användning av bortezomib för patienter med mantelcellslymfom som har genomgått tidigare behandling.

En trolig anledning till att bortezomib är effektivt för behandling av multipelt myelom är att denna celltyp kännetecknas av en hög proteinsynteshastighet (främst immunoglobuliner). Immunoglobulinkedjor veckas och glykosyleras i det endoplasmatiska retiklet, en känslig miljö där cellen utvecklat ett intrikat kontrollsystem för proteinprocessning.

En alltför stor belastning i ER av denaturerade proteiner utlöser apoptos genom specifika mekanismer (bland annat finns ett speciellt kaspas som utlöser apoptos vid ER-stress). Bortezomib visar inte lika starkt apoptotiska effekter på solida tumörceller som på MM-celler – hoppet står för närvarande till att substansen kan användas i olika typer av kombinationsbehandlingar. En intressant möjlighet är att kombinera bortezomib med histondeacetylshämmare (HDAC)⁵.

Efter intravenös injektion distribueras bortezomib snabbt i kroppen med en halveringstid i plasma på cirka 10 min. Ett dosintervall på 72 timmar leder till full återhämtning av proteasomens funktion. Den huvudsakliga mekanismen för bortezomibeliminering är cytokrommedierad metabolism.

Även om bortezomib i allmänhet tolereras väl genererar läkemedlet toxiska biverkningar som diarré, trötthet och trombocytopeni. Detta understryker behovet av att utveckla mindre giftiga proteasomhämmare. Exempel på sådana är carfilzomib (Onyx Pharmaceuticals), en epoxyketon som befinner sig i sen klinisk utveckling och som visat aktivitet mot bortezomibresistenta celler i prekliniska studier. Till skillnad från bortezo-

mib är carfilzomib en irreversibel 20S-proteasomhämmare.

”En stor del av våra nuvarande cancerläkemedel utvecklades för mer än 30 år sedan.”

RESISTENS MOT BORTEZOMIB

Antiapoptotiska mitokondriella proteiner som Bcl-2 och Bcl-XL, såväl som BIR-domän-kaspashämmare (XIAP, cIAP med flera) är viktiga för reglering av programmerad celldöd. Överuttryck av medlemmar av Bcl-2-familjen har observerats hos cirka 80 procent av alla B-cellslymfom, och tros bidra till både inneboende och förvärvad resistens.

Läkemedel som motverkar Bcl-2 befinner sig i klinisk prövning och kan potentiellt övervinna sådan resistens. ABT-737 är ett exempel på en sådan hämmare av Bcl-2-familjen. Molekylen har visat synergieffekter i kombination med bortezomib.

Resistens mot bortezomib kan bero på mutationer som leder till förändringar i proteasomens struktur. Sådana strukturförändringar kan leda till nedsatt bindning av läkemedlet.

Sammanfattningsvis kan sägas att det finns ett medicinsk behov av att utveckla proteasomhämmare som kan användas som en andra linjens terapi för sjukdom som av olika skäl utvecklat bortezomibresistens.

JAKT PÅ NYA CANCERLÄKEMEDEL

En vanligt använd strategi i jakten på nya cancerläkemedel är att definiera ett mål, exempelvis ett protein vars gen ofta är muterad i tumörceller. Denna strategi har fördelen att vila på en solid teoretisk grund – och har fördelen att kunna ge tumorspecifika läkemedel som inte påverkar normala celler.

Tyvärr har det visat sig att läkemedel mot proteiner som på teoretiska grunder borde vara utmärkta mål ofta har begränsad effekt i kliniska studier. Detta

beror dels på att cellens signalsystem är överlappande – när ett läkemedel skruvar ner aktiviteten i en signaltransduktionsväg har cellen möjlighet att kompensera detta genom att utnyttja andra vägar.

Ett annat problem är att resistens ofta uppstår genom att generna för de proteiner som läkemedlen riktar mot muteras. Detta fenomen ses ofta vid imatinibterapi (KML) och PLX4032-terapi (malignt melanom). Speciellt i det senare fallet leder mutationer och förändrade signalvägar till att vinsterna i form av förlängd överlevnad blir begränsade trots initiala signifikanta tumörregressioner.

En alternativ strategi i sökandet efter nya cancerläkemedel är så kallad cellbaserad screening. Här tillsätts ett stort antal olika småmolekyler till tumörceller och man letar efter molekyler som ger intressanta eller önskvärda effekter. Exempel på önskvärda effekter är förmågan att inducera apoptos hos tumörceller som saknar p53-tumörsuppressorgenet eller celler som överuttrycker Bcl-2-onkogenen.

Vår forskningsgrupp har också utvecklat en metod där vi använder 3D-kulturer av tumörceller (sfäroider) för att identifiera läkemedel med goda effekter på solida tumörer (där diffusion av läkemedel in i tumörparenkymet kan vara en begränsande faktor för effekt).

NY TYP AV PROTEASOMHÄMMARE

b-API5 och en annan besläktad molekyl identifierades ursprungligen i en screening med småmolekyler som inducerar apoptos genom en mekanism som involverar lysosomen⁶. En svårighet med användningen av cellbaserad screening är att det kan vara svårt att bestämma en substans verkningsmekanism.

För mekanistiska utredningar samarbetar vi med Rolf Larssons forskargrupp i Uppsala. Mårten Fryknäs i uppsalagruppen kunde visa att b-API5 inducerar ett genexpressionsmönster i celler som är karaktäristiskt för proteasomhämmare (detta vid den verksamma koncentrationen av substansen).

Vidare arbete visade att b-API5, i likhet med bortezomib, framkallade en funktionell blockad av proteasomen i behandlade celler. Men till skillnad från bortezomib hämmade inte b-API5-mo-

lektylen 20S-proteasomens enzymatiska aktivitet. Detta gjorde substansen intressant för vidare undersökningar.

Blockering av proteasomen leder till att polyubiquitinerade proteiner som är destinerade att degraderas av proteasomen ansamlas i cytoplasman. Vi kunde tidigt visa att polyubiquitinerade proteiner som ansamlas i b-API5-behandlade celler har en högre molekylvikt jämfört med de proteiner som ansamlas i bortezomibbehandlade celler.

Vidare arbete i gruppen av framför allt Padraig D'Arcy visade sedan att b-API5 hämmar två av 19S-proteasomens deubiquitinerande enzymer (USP14 och UCHL5/Uch37), men inte ett tredje enzym (POH1). Genom att de 19S-deubiquitinerande enzymerna hämmas kommer b-API5 att störa behandlingen av polyubiquitinerade proteiner, vilket resulterar i ansamling av dessa konjugerade proteiner i celler och en proteotoxisk effekt (figur 1).

ISTÄLLET FÖR BORTEZOMIB

b-API5 kan framkalla celldöd i celler som överuttrycker det antiapoptotiska Bcl-2-proteinet och i celler med defekter i p53-genen. Som nämnt ovan är celler med dessa egenskaper resistent mot bortezomib och fynden öppnar möjligheten att b-API5 skulle kunna användas för behandling av bortezomibresistenta maligniteter (främst MM).

Vi har funnit att human tjocktarmscancer som överuttrycker Bcl-2 är känsligt för b-API5 *in vivo* (xenograftmodell i möss). Vi har observerat dramatiska antitumöreffekter i sammanlagt fem olika djurmodeller. Av särskilt intresse är att b-API5 verkar minska tumörmetasasering i våra djurmodeller. Den mest uppenbara indikationen för b-API5 är givetvis bortezomibresistent multipelt myelom. Arbete för att klargöra huruvida b-API5 kommer att kunna användas för denna indikation pågår.

b-API5 genererar ett mycket starkt uttryck av molekylära chaperoner (heat shock-proteiner), en typ av proteiner som har till uppgift att underlätta korrekt veckning av denaturerade proteiner. b-

API5-behandling leder alltså till stark proteotoxicitet, något som skulle kunna bero på ansamling av högmolekylära polyubiquitinkomplex.

En annan möjlighet, som vi undersöker, är att transporten av polyubiquitinerade proteiner till så kallade aggresomer av något skäl är nedsatt (vilket skulle leda till en hög koncentration av felveckade proteiner i cytoplasman).

Det är inte klargjort exakt hur b-API5 hämmar 19S-proteasomens deubiquitinerande enzymer. Substansen binder reversibelt till USP14/UCHL5-enzymerna. I samarbete med en italiensk grupp kommer vi att undersöka effekterna av b-API5 på olika jäststammar med deletioner i USP14/UCHL5.

ANGRIPER SNABB PROTEINSYNTES

b-API5 är med sin specificitet för UCHL5 och USP14 en målriktad substans. Trots detta angriper substansen en generell och relativt ospecifik egenskap hos tumörceller, den höga proteinsynteshastigheten. Här finns en släktskap mellan proteasomhämmare och läkemedel som binder till DNA (som ju ger ett terapeutiskt fönster genom att tumörceller har en högre celldelningshastighet).

Var gränsen går mellan målriktade läkemedel och kemoterapeutiska läkemedel kan diskuteras; mitoshämmare är genom sin stora specificitet för tubulin målriktade läkemedel men räknas ändå som kemoterapeutiska agens på grund av sina generella effekter (och olika biverkningar).

En fördel med proteasomhämmare jämfört med exempelvis tyrosinkinas-hämmare är att resistens sannolikt har svårare att uppstå. Det finns inga alternativa mekanismer för celler att hantera polyubiquitinerade proteiner i en situation där proteasomen är blockerad. Som nämnts ovan kan cellen med nedreglerad apoptosignalering och vissa mutationer i proteasomsunderhåll utveckla resistens mot bortezomib. Vi har hittills varit oförmögna att selektera b-API5-resistenta celler *in vitro*, möjligen beroende på att celler dör även när apoptosmaskineriet är nedreglerat.

KLINISK UTVECKLING AV B-API5

b-API5 licensieras exklusivt av Vivolux AB, ett forsknings- och utvecklingsbolag med säte i Uppsala (www.vivolux.com). Företagets namn på b-API5 är VLX1500. Ett relativt stort antal strukturanaloger har syntetiserats i syfte att optimera molekylerna för maximal biotillgänglighet och effekt *in vivo*. Vivolux hoppas att ta en förening till klinisk prövning under 2013. Vivolux är finansierat av Nxt2b AB som ägs av Bengt Ågerup. Bengt Ågerup är grundare och tidigare huvudägare i Q-Med AB som såldes till Galderma SA våren 2011.

REFERENSER

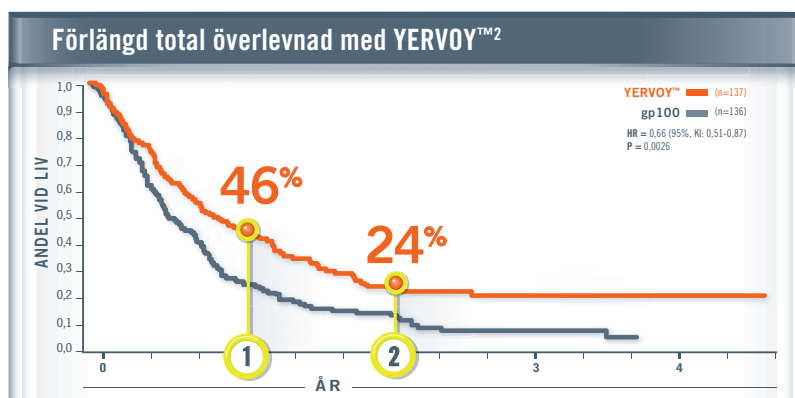
1. D'Arcy P, Brnjic S, Olofsson MH, Fryknes M, Lindsten K, De Cesare M, Perego P, Sadeghi B, Hassan M, Larsson R, Linder S (2011) Inhibition of proteasome deubiquitinating activity as a new cancer therapy. *Nat Med*, Dec 2011.
2. Chen S, Blank JL, Peters T, Liu XJ, Rappoli DM, Pickard MD, Menon S, Yu J, Driscoll DL, Lingaraj T, Burkhardt AL, Chen W, Garcia K, Sappal DS, Gray J, Hales P, Leroy PJ, Ringeling J, Rabino C, Spelman JJ, Morgenstern JP, Lightcap ES (2010) Genome-wide siRNA screen for modulators of cell death induced by proteasome inhibitor bortezomib. *Cancer Res* 70(11): 4318-26
3. Fribley A, Wang CY (2006) Proteasome inhibitor induces apoptosis through induction of endoplasmic reticulum stress. *Cancer Biol Ther* 5(7): 745-8
4. Cancer i siffror, Cancerfonden.
5. Hideshima T, Richardson PG, Anderson KC (2011) Mechanism of action of proteasome inhibitors and deacetylase inhibitors and the biological basis of synergy in multiple myeloma. *Mol Cancer Ther* 10(11): 2034-42
6. Berndtsson M, Beaujouis M, Rickardson L, Havelka AM, Larsson R, Westman J, Liaudet-Coopman E, Linder S (2009) Induction of the lysosomal apoptosis pathway by inhibitors of the ubiquitin-proteasome system. *Int J Cancer* 124(6): 1463-9

STIG LINDER, PROFESSOR, INSTITUTIONEN FÖR ONKOLOGI-PATOLOGI, KAROLINSKA INSTITUTET, SOLNA OCH CANCERCENTRUM KAROLINSKA, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, SOLNA. STIG.LINDER@KI.SE



YERVOY™ (ipilimumab) är indicerat för behandling av avancerat (inoperabelt eller metastaserande) melanom hos vuxna som genomgått tidigare behandling.¹

YERVOY™ är det första läkemedel som visat förlängd total överlevnad (OS) hos vuxna med avancerat melanom som genomgått tidigare behandling, i en randomiserad, kontrollerad, fas III-studie²



Hämtad från Hodi FS *et al.* 2010.

YERVOY™: en ny T-cellspotentierande terapi som aktiverar immunsystemet för att förstöra tumörer¹

- YERVOY™ verkar inte direkt mot tumören utan indirekt genom att förstärka T-cellsmedierad immunrespons. YERVOY™ blockerar specifikt den hämmande signalen från CTLA-4, en negativ regulator av T-cellsaktivering. Detta resulterar i T-cellsaktivering, proliferation och lymfocytisk infiltration av tumörer och leder därigenom till tumörcellsöd.^{1,3}

För viktig säkerhetsinformation se produktresumén eller besök www.yervoy.se



Bristol-Myers Squibb
www.bms.se



1. Produktresumé för YERVOY™ 13 juli, 2011. 2. Hodi FS *et al.* *N Engl J Med.* 2010;363(8):711-723. 3. Fong L, Small EJ. *J Clin Oncol.* 2008;26(32):5275-5283.

YERVOY™ (ipilimumab) 5 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning. Antineoplastiska medel, monoklonala antikroppar, ATCKod: L01XC11. **Indikation:** YERVOY™ är indicerat för behandling av avancerat (inoperabelt eller metastaserande) melanom hos vuxna som genomgått tidigare behandling. **Varningar och försiktighet:** Behandling ska initieras och övervakas av specialtläkare med erfarenhet av cancerbehandling. YERVOY™ är associerat med inflammatoriska biverkningar till följd av förhöjd eller alltför hög immunaktivitet (immunrelaterade biverkningar). Tidig diagnos av dessa och lämplig behandling är nödvändig för att minimera livshotande komplikationer. **Förpackningar:** 1 injektionsflaska om 10 ml eller 40 ml. **Övrig information:** Receptbelagt. EF. För fullständig information, se www.fass.se. Texten är baserad på produktresumé: 13 juli 2011. Bristol-Myers Squibb AB, Box 15200, 167 15 Bromma, Tel. 08704 71 00.

CANCERFONDEN

A small, dark-colored figurine of a person in a suit stands precariously on the very top of a tall, cylindrical stack of gold coins. The stack is composed of many thin, gold-colored discs, creating a textured, layered appearance. The background is a plain, light color, making the stack of coins and the figurine stand out prominently. The lighting is soft, highlighting the metallic sheen of the coins and the silhouette of the figure.

Cancerfonden har under 60 år samlat in medel som använts för cancerforskning och opinionsbildning kring cancer. Fonden arbetar på uppdrag av en bredd av huvudmän i samhället och principen för anslagsfördelning är därför också att satsa på bredd för att tillgodose behoven hos alla typer av cancerforskning, från grundvetenskap till kliniskt inriktad, diagnosspecifik forskning, prevention, vård och palliation. Här belyser forskningsnämndens ordförande **Bengt Westermark** Cancerfondens bidragssystem och problem, framgångar och trender inom aktuell cancerforskning.

SATSAR PÅ BREDD

Cancerfonden firade sitt 60-årsjubileum förra året. Sedan starten 1951 har Cancerfonden etablerat sig som den kanske viktigaste finansören av cancerforskning i Sverige. Under de 60 år som gått har inte mindre än sju miljarder kronor delats ut till ett stort antal forskare och forskargrupper för tjänster, drift och apparatur. Både som enskild cancerforskare och som ordförande i forskningsnämnden känner jag mig stolt över vad som åstadkommit i svenska laboratorier och kliniker.

Svensk cancerforskning är framgångsrik, särskilt i förhållande till vår folkmängd. Den citeringsanalys som Vetenskapsrådet utförde till 2011 års Cancerfondsrapport visade att Sverige hamnar på tolfte plats i världen och första plats i Norden då man räknar genomsnittligt antal citeringar under åren 2007–2009. Inte helt oväntat dominerar USA stort med över fem gånger så många citeringar som tvåan, Storbritannien. Om man ställer detta i relation till hur mycket pengar varje land satsar på cancerforskning ser bilden för Sveriges vidkommande ännu bättre ut – relativt sett har vi alltså en bra verkningsgrad på vår cancerforskning. Ändå syns orosmoln på himlen, vilket alla är medvetna om.

FORSKNING OCH OPINIONSBILDNING

Cancerfonden är en ideell förening som har 28 huvudmän. Bland dessa återfinns olika föreningar och sammanslutningar, som ICA, KF, LO, Bröstcancerföreningarnas riksorganisation (BRO), Prostatacancerförbundet, Riksidrottsförbundet, Läkaresällskapet, Sveriges kommuner och landsting, TCO, Fredrika-Bremerförbundet, Centerkvinnorna, för att nämna några. Huvudmännen utser sty-

relse och styrelseordförande, och styrelsen i sin tur utser generalsekreterare, ordförande i finansnämnd och ordförande i forskningsnämnd.

Cancerfonden är en insamlingsorganisation med två ändamål – forskningsfinansiering och opinion och kunskaps-spridning.

Ansvaret för forskningsfinansiering är delegerat till forskningsnämnden, som rapporterar direkt till styrelsen. Forskningsnämnden består av cirka 20 ledamöter, där den absoluta majoriteten utgörs av cancerforskare. Huvudkriteriet för att bli invald som ledamot är vetenskaplig excellens. Ambitionen är även att ha en god geografisk spridning och jämn könsfördelning i forskningsnämnden, samtidigt som det är viktigt att cancerforskningens hela bredd är representerad.

Mandatperioden för enstaka ledamöter är sex år (tre plus tre år), medan ordföranden sitter på fem år med möjlighet att väljas om till ytterligare en femårsperiod. Jag har nu suttit som ordförande i över åtta år och är alltså inne på upploppet på mina tio år. Forskningsnämndens arbetsutskott består av tio ledamöter, det vill säga de nio ordförandena i prioriteringskommittéerna (se nedan) och forskningsnämndens ordförande.

Enligt stadgarna ska Cancerfonden verka för cancersjukdomarnas bekämpande genom att stödja, organisera och samordna cancerforskning. Forskningsnämnden ska bevilja anslag till forskargrupper eller enskilda forskare och därvid i huvudsak agera efter de principer som gäller för de statliga forskningsråden. Det peer review-system som vi arbetar med är i stort sett detsamma som sjösattes av Bengt Gustafsson, som var

forskningsnämndens ordförande mellan 1965 och 1983. Bengt hade lärt sig systemet i USA, och han implementerade detta både i Cancerfonden och dåvarande Medicinska forskningsrådet.

I dag fungerar Cancerfonden som ett nationellt forskningsråd för cancerforskning. Forskningsnämndens arbete utvärderades under 2011 av Torbjörn Fagerström och Per Jennische på uppdrag av Cancerfondens styrelse. Glädjande för oss var att utvärderingen gav ett mycket gott betyg åt vårt arbete.

INSAMLING AV PENGAR

Cancerfonden är en insamlingsorganisation. Den största delen av de insamlade medlen kommer från privatpersoner genom olika typer av gåvor, till exempel minnesgåvor och testamenten. Inga bidrag kommer från staten. Under de tidigare verksamhetsåren har en del av de insamlade medlen investerats i aktier och räntebärande papper, och Cancerfonden har i dag ett betydande kapital.

Detta ger en avkastning, som bland annat används till forskningsfinansiering. Kapitalets största betydelse är dock att det kan fungera som en buffert och tillgodose forskningens krav på långsiktighet. Under goda tider har vi dessutom fått forskningsmedel direkt från kapitalet för finansiering av tidsbegränsade aktiviteter, framförallt treåriga postdoktorstjänster och sexåriga tjänster för yngre forskare, så kallade Young Investigator Award.

Förenklat kan man säga att Cancerfondens generalsekretariat samlar in pengar. Kapitalet förvaltas av finansnämnden. Styrelsen fastställer forskningsbudgeten. Forskningsmedlen förmedlas av forskningsnämnden enligt ett

PRORITERINGSKOMMITTÉERNA

PRIORITERINGSKOMMITTÉ	ORDFÖRANDE	ÄMNESINRIKTNING
PKA1	Thoas Fioretos	Genetik, hematologi, cellbiologi
PKA2	Göran Landberg	Patologi, translationell forskning
PKB1	Staffan Strömblad	Genreglering, biokemi, strukturbologi
PKB2	Ylva Engström	Modellorganismer, utvecklingsbiologi, systembiologi
PKC	Kristoffer Hellstrand	Experimentell och klinisk immunologi, mikrobiologi och celltransplantation
PKD	Mef Nilbert	Klinisk cancerforskning, klinisk och experimentell farmakologi
PKE	Håkan Ahlman	Klinisk cancerforskning, radiologi, strålningsbiologi
PKF	Johan Askling	Klinisk cancerforskning, medicinsk och klinisk epidemiologi, biostatistik
PKG	Ingalill Rahm Hallberg	Vårdvetenskap

Tabell 1.

ansökningsförfarande, där enskilda forskare lämnar in ansökan.

Detta system borgar för det som vi i forskningsnämnden anser vara en viktig och central princip: forskningens inriktning, frågeställning, val av metod och material bestäms av den enskilda forskaren. Att finansiera forskarinitierad forskning enligt en "bottom up-princip" tror vi är det mest framgångsrika systemet när det gäller att stärka svensk cancerforskning.

I dessa tider då många finansierare övergått till strategiska satsningar, excellensprogram, finansiering av forskningsmiljöer etc har Cancerfonden enbart hållit fast vid sin grundprincip.

Detta betyder inte att vi inte kan göra specialsatsningar när sådana kan anses vara befogade. För en del år sedan gick vi in med ett riktat stöd till kliniska forskningscenter, vilket lade grunden till den numera så välkända nationella IT-plattformen INCA för hantering av register kring cancerpatienter avseende vård och forskning. Ett riktat stöd till vårdvetenskaplig forskning kommer att utannonseras under våren 2012.

VETENSKAPLIGT SEKRETARIAT

Forskningsnämnden sammanträder endast två gånger per år med ett sammanträde i mars och ett i november. Det lö-

pande arbetet sköts av det vetenskapliga sekretariatet, som för närvarande består av mig själv som forskningsnämndens ordförande, professor Anna Karlsson, KI, vetenskaplig sekreterare, professor Yvonne Brandberg, KI, professor Lars Wieslander, SU och docent Jan Zedenius, KI, biträdande vetenskapliga sekreterare.

Till vår hjälp har vi personal vid den forskningsadministrativa avdelningen, Gunilla Källberg, Susann Molander, Annie Rydval och Britt-Louise Östberg. Vi träffas regelbundet på Cancerfonden varje tisdag, då vi inte endast hanterar ärenden som relateras till forskningsnämndens verksamhetsområde utan även fungerar som samarbetspartner till Cancerfondens övriga avdelningar.

Cirka 85 procent av forskningsbudgeten används till projektanslag. Varje år inkommer över 400 ansökningar om projektstöd, vilket ställer stora krav på bedömningsarbetet. De olika ansökningarna fördelas ut på ledamöterna i de nio prioriteringskommittéerna (PK), som var och en består av 7–8 ledande cancerforskare. De flesta kommer från Sverige men några har sin hemvist i andra nordiska länder. Varje PK har sin kompetensprofil (tabell 1).

Strax före midsommartid är fördelningsarbetet klart. Vid det laget har sekretariatet gjort den initiala fördelning-

en, arbetsutskottet har lagt sina synpunkter, och alla jävsfrågor har hanterats enligt fastställda kriterier. Nu sänds alla handlingar i pappersform ut till PK-ledamöterna, som har ett avsevärt pensum under sommarmånaderna. Varje kommitté sammanträder under en dag under slutet av augusti och september och upprättar förslag till fördelning. Sekretariatet trimmar sedan förslagen så att de ryms inom budgeten, arbetsutskottet finslipar och beslut tas i forskningsnämndens novembersammanträde. Prioriteringskommittéerna har inte en helt fast budget, utan pengarna kan flöda relativt fritt mellan kommittéerna, alltefter ansökningarnas antal och kvalitet. Detta gör att Cancerfondens finansiering blir dynamisk och snabbt kan förändras i takt med forskningens utveckling.

VIDMAKTHÅLLER EN BREDD

Vilka bedömningsprinciper har vi, hur skiljer vi agnarna från vetet, och hur sätter vi kvalitetsribban när vi prioriterar ansökningarna? Generellt ligger beviljandegraden ganska högt, uppåt 40 procent. Sanningen är ju den att vi har många framstående grupper inom cancerforskning i Sverige. Dessutom kan den höga siffran tillskrivas det faktum att vi finansierar cancerforskningen i hela dess bredd – "från bananflugor till

bedside". Bredden återspeglas av PK-profilerna (tabell 1).

Vi är mycket måna om att vidmakthålla bredden. Vi arbetar på uppdrag av givare och huvudmän, och vi tror att vi gör störst nytta genom att tillgodose behoven hos alla typer av cancerforskning, från grundvetenskap (där de stora paradigmatiska upptäckterna oftast görs ...) till kliniskt inriktad, diagnosspecifik forskning, prevention, vård och palliation.

Nackdelen är att ju fler anslag vi beviljar, desto mindre blir anslagen. I 2011 års utdelning var medelanslaget på 730 000 kronor. Självklart måste vi navigera mellan smalhetens Scylla (mycket åt alltför få) och breddens Charybdis (för lite åt för många). Så länge vi hör ungefär lika mycket kritik från dem som inte får ("ribban är för hög") som från dem som får ("jag fick för lite") kanske vi kan vara relativt nöjda. Som maxanslag ger vi 2 miljoner kronor per år, och ett typiskt ingångsanslag ligger på 500 000 kronor.

"Cancer eller inte cancer?" är en fråga som ofta behöver ställas, framförallt i de experimentella prioriteringskommittéerna. Några helt fasta kriterier går inte att upprätta. Den experimentella forskningen kan bearbeta frågeställningar som inte är direkt cancerrelaterade men

har stor indirekt betydelse, till exempel stamcellsbiologi, signaltransduktion och inflammation.

Många av de stora upptäckterna av relevans för cancerforskning har just gjorts inom detta gränsland. Några kriterier går inte att hugga i sten, utan cancerrelevansen får avgöras i diskussion från fall till fall. Vi tycker att det är väsentligt att ge stöd till högkvalitativ forskning inom denna cancerforskningens gråzon. Faktum är att den snabba utvecklingen av den moderna molekylärbiologiska forskningen under 1970- och 1980-talen kunde tillskrivas Cancerfondens satsning inom området.

FORSKNINGENS KVALITETEN AVGÖR

Som framgår av figur 1 fördelas Cancerfondens anslag till svenska lärosäten i stort sett proportionellt mot deras storlek. Karolinska institutet är det universitet som får den största delen, 42 procent av det totala anslaget. Därefter kommer Uppsala och Lund, följt av Göteborg och Umeå. Stockholms universitet, Linköpings universitet och några mindre enheter avslutar raden av anslagsmottagare. Några regionala hänsyn tas inte i anslagstilldelningen; det är endast kvaliteten på ansökningarna som styr.

Hur bedöms forskningens kvalitet, och hur kan vi jämföra ansökningar

inom vitt skilda områden? Går det att jämföra kvaliteten mellan exempelvis ett rent experimentellt projekt och ett kliniskt? Hur jämför man päron och äpplen? Detta är en fråga som jag ofta får, och inte sällan ställs frågan av forskare som fått avslag på sin ansökan.

Det första och enklaste svaret är att varje ansökan hanteras av kolleger med egen erfarenhet inom disciplinen. Man kan alltså säga att det sker en inomvetenskaplig kvalitetsbedömning av projektet – äpplen jämförs med äpplen. En synpunkt som ofta anförs både av kolleger och av patientföreningar är att Cancerfonden missgynnar forskning inom vissa diagnosgrupper.

När vi analyserar 2011 års tilldelning finner vi i stort sett samma mönster som tidigare år. Störst summa går till cancer i blodbildande organ, bröstcancer, prostatacancer, kolorektalcancer och tumörer i centrala nervsystemet. Om man ställer anslagssumman i relation till cancersjukdomarnas incidens eller mortalitet finner vi att vissa sjukdomar hamnar väldigt lågt. Detta gäller till exempel lungcancer och pankreascancer medan CNS-tumörer får över tio gånger högre anslagssumma per årligt dödsfall. Denna fördelningsprofil är ett resultat av forskningsnämndens strategi, att satsa på kvalitet och inte öronmärka på grundval av andra kriterier.

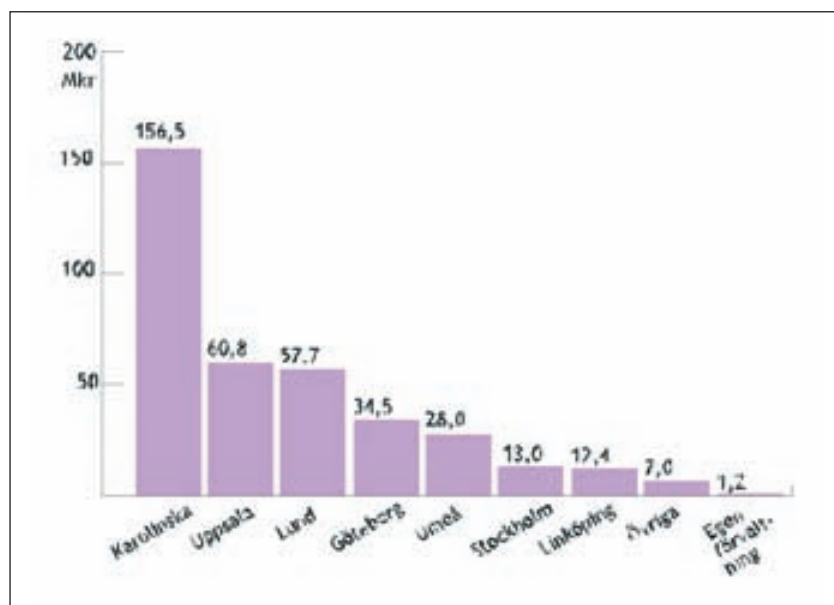
Även om vi har flera framstående forskargrupper inom både lung- och pankreascancerforskning är de betydligt färre än inom CNS-tumörer och bröstcancer. I detta avseende är Sverige inte unikt, utan samma mönster kan skönjas även i andra länder. Vi får ofta höra att Sverige är ett litet land med kommentaren att "vi kan inte vara bäst på allt".

Jag tror ändå att det finns mycket att göra då det gäller att bygga upp konkurrenskraftig forskning inom eftersatta områden. Enklast görs detta ute på institutioner och kliniker genom ett idogt rekryteringsarbete. Kanske detta kan bli en uppgift för de regionala cancercentren som är under uppbyggnad?

NYTT HUVUDMANNASKAP BEHÖVS

I likhet med vad flera utredningar visat, nu senast Stendahlutredningen, har konkurrenskraften i den kliniska cancerforskningen minskat under de senaste åren. Inte minst har vi problem med

FÖRDELNING AV CANCERFONDENS ANSLAG



Figur 1. Fördelning av anslagen till svenska lärosäten. I figuren har samtliga anslag inkluderats, både projektanslag och anslag till forskartjänster. I enheter med egen förvaltning ingår Ludwiginstitutet för cancerforskning. Källa: Cancerfondens årsredovisning 2010.

återväxten av riktigt framgångsrika onkologer. Situationen kan ändras till det positiva, om de förändringar som Olle Stendahl föreslagit genomförs.

Ett stort problem är det dubbla huvudmannaskapet. Stendahl föreslår inrättandet av universitetsmedicinska center (UMC), som skulle kunna komma till rätta med problemet. Som det nu är har kliniskt verksamma forskare svårt att finna tid och uppmuntran i form av meritering. Inte ens när det finns finansiering för forskningstid kan sådan tid frigöras.

Systemet är så pressat att tid inte kan tas från klinikarbete. Problemet är alltför välkänt för att det behöver en närmare presentation. Den dag då sjukvården börjar fungera som en kunskapsorganisation och inte huvudsakligen som en produktionsapparat kan situationen förbättras.

Vad kan då Cancerfonden göra? Problemet är i fokus för vårt opinionsarbete och har bland annat avhandlats i Cancerfondsrapporterna. Vidare kommer vi att ha en rundabordskonferens med olika intressenter i forskningsnämndens regi med målsättning att identifiera ytterligare aktiviteter eller stödåtgärder.

Egentligen tror jag inte att problemet till största delen är finansiellt – det finns pengar, men strukturer och verklig vilja till förändring verkar saknas. Om en förändring skulle komma till stånd skulle den svenska kliniska cancerforskningen mycket snabbt öka sin konkurrenskraft.

Det finns redan mycket framgångsrika strukturer och forskargrupper att bygga vidare på. Kvalitetsregistren utvecklas snabbt. Cancerepidemiologin är

framstående. Teknikplattformar för storskaliga analyser har etablerats, inte minst inom ramen för Science for Life, som är en satsning mellan KTH, Stockholms universitet, Karolinska institutet och Uppsala universitet men samtidigt en nationell resurs.

Regeringen har satsat strategiska medel på cancerforskning, där framförallt Uppsala-Umeås projekt U-CAN har en rent klinisk ansats. De sex regionala cancercentren har möjligheten att utgöra noder för framgångsrik klinisk cancerforskning.

LÅNGSIKTIG OCH UTHÅLLIG

Under de sextio år som gått har Cancerfondens roll som finansiär av svensk cancerforskning mejslats ut. Cancerfonden är en långsiktig och uthållig finansiär som satsar både på bredd och kvalitet. Resultatet av de många årens satsning är en framstående svensk cancerforskning med många grupper (även kliniska!) som har stor internationell genomslagskraft.

Cancerfondens roll är inte att satsa på stora strategiska projekt. De forskare som blivit framgångsrika genom Cancerfondens satsning på projekt och forskartjänster kan däremot vara med och tävla om de satsningarna. Exemplet är många.

De strategiska satsningar som regeringen finansierar (BioCare vid Lunds universitet, U-CAN som nämnts ovan, och StratCan vid KI har kommit till genom initiativ av framgångsrika anslagsmottagare (bland annat Sven Pählman, Lunds universitet, Bengt Glimelius, Uppsala universitet, Tobias Sjöblom,

Uppsala universitet och Rune Toftgård, KI).

Ett annat exempel är KI:s och Karolinskas satsning på ett stort projekt inom prostatacancerscreening med Henrik Grönberg som huvudman. Flera av Cancerfondens cancerforskare har även fått stora anslag från Knut och Alice Wallenbergs stiftelse, Stiftelsen för strategisk forskning, Vinnova etc.

Cancerforskningen befinner sig under stark utveckling och Cancerfonden kommer att fortsätta vara en av de allra viktigaste finansiärerna. Vi hoppas bara att även universiteten och universitetssjukhusen tar sitt ansvar och gör det möjligt för den nya generationen cancerforskare att utvecklas och leda forskningen framåt. Det är inte minst viktigt att universiteten ser till att ta hand om alla unga framgångsrika forskare och ger dem de anställningar och resurser som krävs för att säkra framtiden.

REFERENSER

1. Rapporten finns tillgänglig på Cancerfondens hemsida (<http://www.cancerfonden.se/Global/Dokument/Cancerfonden/Utr%C3%A9dning%20Cancerfondens%20forskningsn%C3%A4mnd.pdf>).

BENGT WESTERMARK, PROFESSOR, TUMÖRBIOLOGI, RUDBECKLABORATORIET, UPPSALA UNIVERSITET, BENGT.WESTERMARK@IGP.UU.SE





Styrkan sitter inte bara i den enkla administrationen.



Med Procren Depot har vi länge kunnat erbjuda en effektiv och väldokumenterad behandling för de prostatacancerpatienter som kräver androgensuppression¹⁻³. I syfte att förenkla administrationen har vi utvecklat en förfylld spruta, en tunn injektionsnål och en 6-månadersdepot som minskar patientens behov av sjukhusbesök och sparar tid och resurser för vården^{3,4}.

PROCREN[®]
DEPOT
LEUPRORELIN

Nu kan vi även erbjuda ett mer personligt stöd

Nu tar vi ytterligare ett steg. Med vår nya webbsida livetmedprostatacancer.se kan vi även erbjuda patienter och anhöriga ett mer personligt stöd. Utöver kunskap och råd om sjukdomen och dess behandling, är syftet med sidan att erbjuda individuella svar på medicinska frågor och underlätta kontakten med andra i samma situation. En satsning som vi tror inte bara kommer att innebära minskad oro och ökade möjligheter för dina patienter, utan även underlätta arbetet för dig.

Vill du veta mer om styrkorna med Procren Depot och vår nya webbsatsning för patienter och anhöriga, kontakta oss eller gå in på:

www.livetmedprostatacancer.se

Procren[®] Depot (leuprorelin), Rx, F, L02AE02, SPC 2010-11-12. Indikationer: Lokalt avancerad samt metastaserande prostatacancer som alternativ till kirurgisk kastration. Neoadjuvant eller adjuvant behandling vid strålterapi till patienter med lokalt avancerad prostatacancer eller lokaliserad prostatacancer av intermediär- eller högrisktyp. Adjuvant behandling efter radikal prostatektomi till patienter med hög risk för recidiv, exempelvis som lymfkörtel-engagemang. Dosering: Den rekommenderade dosen för subkutan injektion är 3,75 mg en gång i månaden, 11,25 mg en gång var 3:e månad eller 30 mg var 6:e månad. Behandlingen bör ej avbrytas vid remission eller förbättring. Förpackning: Procren Depot 3,75 mg, 11,25 mg samt 30,0 mg, pulver och vätska till injektionsvätska, suspension. Procren Depot 3,75 mg, 11,25 mg samt 30,0 mg, pulver och vätska till injektionsvätska, suspension i förfylld spruta med 23 G nål. Kontraindikationer: Överkänslighet mot leuprorelin, liknande nonapeptider, eller något hjälpämne. För fullständig produktinformation och prisuppgift, se www.fass.se.

Referenser: 1. Kienle E, et al. Urol Int 1996;56(suppl 1):23-30. 2. Data on file. 3. Fass.se. 4. Tunn UW, et al. Prostate Cancer and Prostatic Diseases; e-pub 25 nov 2008.

SAN ANTONIO BRÖSTCANCERSYMPOSIUM

Många förbättringar för

BRÖSTCANCERBEHANDLING

”Relativt få studier med enbart endokrin terapi presenterades på mötet. Fokus låg i stället på endokrin resistens och hur man kan behandla den.”

Vid San Antonio Bröstcancersymposium den 6–10 december i fjol presenterades ett stort antal intressanta studier, bland annat några inom nya målriktade läkemedel vid endokrinkänslig och HER2-amplifierad bröstcancer som på sikt kan komma att förbättra behandlingen för patienter med bröstcancer. Bland annat visade pertuzumab starkt förbättrad progressionsfri överlevnad som tillägg till docetaxel och trastuzumab i metastatisk HER2-amplifierad bröstcancer i CLEOPATRA-studien, skriver biträdande överläkare **Theodoros Foukakis**, som här gör ett urval bland studierna.

Axillkirurgi var i fokus avseende den kirurgiska behandlingen av bröstcancer.

- **Viviana Galimberti** från European Oncology Institute, Milano, Italien, presenterade en uppdatering av IBCSG 23-01-studien, där patienter med mikrometastaser i en eller flera sentinel node-körtlar (SN) randomiserades mellan kompletterande axillär utrymning eller ingen ytterligare kirurgi. 931 patienter randomiserades och studien stängdes tidigt på grund av långsam inklusion.

Efter fem års medianuppföljning fanns det ingen signifikant skillnad i sjukdomsfri överlevnad mellan armarna (87,3 procent respektive 88,4 procent; HR 0,87) medan sena biverkningar av kirurgin som förväntat var signifikant vanligare bland patienter som genomgick axillutrymning.

Intressant nog var frekvensen av axillrecidiv bara en procent hos patienter som inte axillopererades. Resultaten är i linje med de tidigare rapporterade amerikanska ACOSOG Z0010- och NSABP B-32-studierna, som tyder på att mikrometastatisk sjukdom i axillen (definierat som metastas upptäckt enbart vid immunhistokemi) möjligen saknar klinisk betydelse, och ACOSOG Z0011-studien, som visar att axillutrymning inte är nödvändig för patienter med klinisk N0-sjukdom och positiva SN-körtlar.

BISFOSFONATBEHANDLING

Långtidsuppföljning av två studier med adjuvant bisfosfonatbehandling som tillägg till endokrin behandling presenterades.

- Professor **Michael Gnant** från Wiens universitet, Österrike, uppdaterade ABCSG-12-studien, med 84 månaders medianuppföljning, och visade att tillägg av adjuvant zoledronsyra ledde till en signifikant förbättring av sjukdomsfri överlevnad (DFS) (HR 0,71; $p=0,0011$) i en multivariat Coxanalys.

- Professor **Richard de Boer** från Royal Melbourne Hospital, Australien, presenterade en post hoc-analys av sjukdomsfri överlevnad i den internationella ZOLFAST-studien som också visade en signifikant förbättring med tillägg av zoledronsyra (HR 0,66; $p=0,0375$) med 3,6

procent absolut riskreduktion av recidiv.

Subgruppsanalyser av båda studierna och i enlighet med den nyligen publicerade AZURE-studien antyder att effekten av bisfosfonatterapi ses hos patienter med låga östrogenhalter (postmenopausala eller behandlade med GNRH-analog).

- NSABP B-34-studien som presenterades av **Alexander Paterson** från Tom Baker Cancer Centre, Calgary, Kanada, var en jämförelse mellan adjuvant kloridronat, ett peroral bisfosfonat, och placebo. Studien visade ingen statistiskt signifikant förbättring i sjukdomsfri överlevnad. Ett intressant fynd var dock att kloridronat visade en skyddande effekt mot skelettmetastaser hos äldre patienter.

- Till sist den tyska GAIN-studien som presenterades av **Volker Möbus**, från sjukhuset Frankfurt-Höchst, Frankfurt, Tyskland. Studien testade tillägget av ibandronat till adjuvant kemoterapi, vilket inte ledde till någon vinst i sjukdomsfri överlevnad eller total överlevnad (OS).

ENDOKRIN TERAPI

Relativt få studier med enbart endokrin terapi presenterades på mötet. Fokus låg i stället på endokrin resistens och hur man kan behandla den.

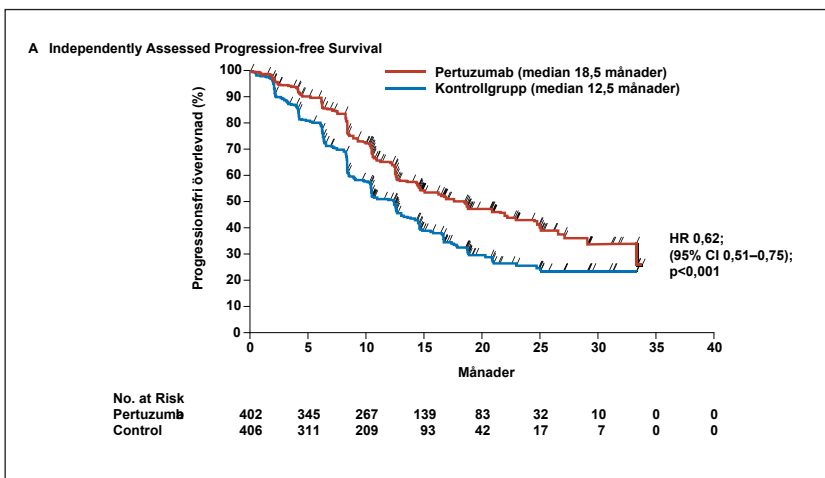
- **Rita Mehta**, University of California, Irvine, USA, presenterade SWOG S0226, en randomiserad fas III-studie av fulvestrant som tillägg till anastrozol i första linjens behandling av metastatisk bröstcancer.

Till skillnad mot den tidigare rapporterade FACT-studien, sågs en signifikant förbättring av progressionsfri överlevnad (PFS) från 13,5 till 15 månader (HR 0,80) och total överlevnad från 13,5 till 14,1 månader (HR 0,81) hos patienter som erhöll kombinationen jämfört med patienter som erhöll enbart anastrozol. En subgruppsanalys visade att effekten av fulvestrant var större bland patienter som inte hade fått tamoxifen som adjuvant endokrin terapi.

- **Gabriel Hortobagyi** från MD Anderson Cancer Center, Houston, USA, presenterade en uppdatering av BOLERO-2-studien. Som vid professor Jose Baselgas rapportering tidigare under hösten, ledde tillägget av mTOR-hämmaren everolimus till exemestan hos patienter med ER-positiv metastatisk bröstcancer till en mycket signifikant förbättring av progressionsfri överlevnad från 3,2 till 7,4 månader (HR 0,44) (figur 1).

Den gynnsamma effekten av everolimus sågs i alla subgrupper av patienter. Överlevnadsdata har inte rapporterats på grund av att för få dödsfall hade inträffat vid tidpunkten för analysen. Studien

TOLVMÅNADERSUPPFÖLJNING AV PFS I BOLERO-2-STUDIEN



Figur 1. Tillägg av mTOR-hämmaren everolimus till exemestan hos patienter med ER-positiv metastatisk bröstcancer förbättrar den progressionsfria överlevnaden (PFS) radikalt. Förklaringar: EVE = everolimus; EXE = exemestan; PBO = placebo; E/N = händelser/patientantal. Källa: Hortobagyi G et al. SABCS 2011 (abstrakt #53-7)

publicerades samma dag på New England Journal of Medicine (Baselga et al).

NEOADJUVANT BEHANDLING

• Everolimus studerades även som tillägg till preoperativ kemoterapi i den tyska GeparQuinto GBG 44-studien. Professor **Jens Huober**, Breast Center Kantonsspital, St Gallen, Schweiz, presenterade denna studie, där patienter som inte hade en objektiv respons efter fyra cykler av kemoterapi plus bevacizumab randomiserades till paklitaxel med eller utan everolimus. Ingen signifikant skillnad i patologisk komplett respons (pCR) sågs mellan grupperna (5,6 respektive 3,6 procent).

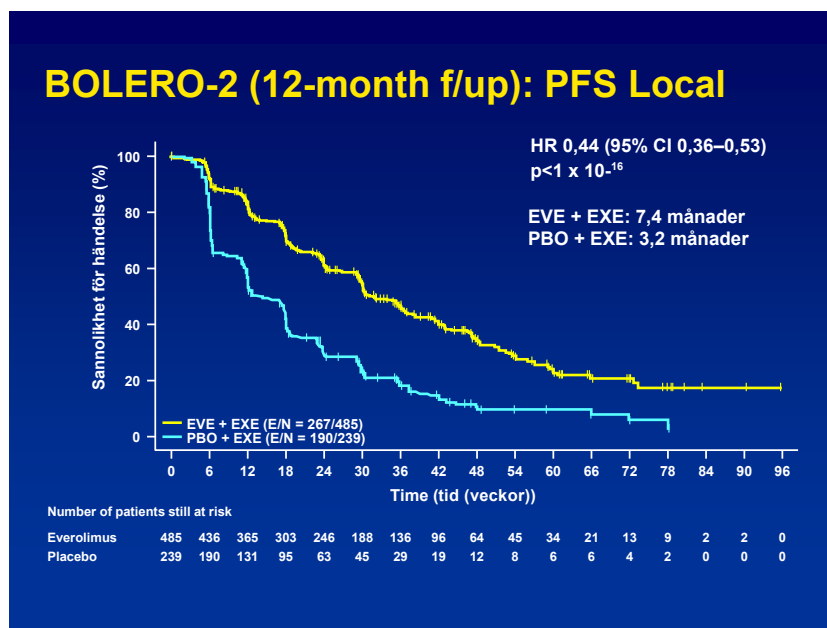
• Professor **Gunter von Minckwitz**, University Women's Hospital, Frankfurt, Tyskland, presenterade en annan mycket intressant tysk studie med preoperativ behandling, GeparTrio-studien. I denna fyrmådelad studie styrdes terapin av en interimresponsevärdering efter två kuror i två av armarna. Den responsstyrda terapin ledde till en signifikant förbättring av sjukdomsfri överlevnad (HR 0,71; $p < 0,001$) och total överlevnad (HR 0,79; $p = 0,048$).

HER2-POSITIV CANCER

Så till sist presenterades flera studier om HER2-positiv bröstcancer.

• **Luca Gianni** från San Raffaele Cancer Center, Milano, Italien, visade data från AVEREL, den första randomiserade fas III-studien med drygt 400 patienter som får bevacizumab som tillägg till kemoterapi och trastuzumab i metastatisk HER2-amplifierad bröstcancer. Bevacizumab förbättrade progressionsfri överlevnad med 18 procent (median överlevnad från 13,7 till 16,5 månader) enligt provornas utvärdering och med 28 procent (från 13,9 till 16,8 månader) enligt en oberoende granskningskommitté.

PROGRESSIONSFRI ÖVERLEVAD – CLEOPATRA-STUDIEN



Figur 2. Pertuzumab, en ny antikropp mot HER2, gav som tillägg till docetaxel och trastuzumab i metastatisk bröstcancer en signifikant förbättring av progressionsfri överlevnad, från 12,4 till 18,5 månader i CLEOPATRA-studien. Källa: Baselga et al New England Journal of Medicine, 2011

Det senare var även statistiskt signifikant, men ingen skillnad i total överlevnad kunde ses (38,3 mot 38,5 månader).

• Professor **Jose Baselga**, Massachusetts General Hospital Cancer Center, Boston, USA presenterade CLEOPATRA-studien, där ytterligare en antikropp mot HER2, pertuzumab, testades som tillägg till docetaxel och trastuzumab i metastatisk bröstcancer. Resultaten var imponerande med en signifikant förbättring av progressionsfri överlevnad från 12,4 till 18,5 månader (HR 0,62) och enligt en preliminär analys även förbättring av total överlevnad (HR 0,64) (figur 2). Ingen ökning av hjärttoxicitet sågs i kombinationsarmen. Studien publicerades samma dag på New England Journal of Medicine.

• Professor **Paul Goss** från Massachusetts General Hospital Cancer Center, Boston, USA, presenterade TEACH-studien, där patienter med HER2-positiv bröstcancer som inte hade behandlats med adjuvant trastuzumab fick ett års behandling med lapatinib eller placebo. Patienter kunde inkluderas i studien även flera år efter den primära cancerdiagnosen. Lapatinib ökade den sjukdomsfria överlevnaden med 17 procent vilket var statistiskt signifikant när HER2-status testades i ett centralt laboratorium. Man observerade även en reduktion med 35 procent av symptomgivande hjärnmetastaser.

THEODOROS FOUKAKIS, BITRÄDANDE ÖVERLÄKARE, ONKOLOGISKA KLINIKEN, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, SOLNA
THEODOROS.FOUKAKIS@KI.SE



Metadon Recip

– mot svåra smärttillstånd

- Opioid-receptoragonist¹
- NMDA-receptorantagonist^{2,4}
- Hämmar återupptag av serotonin (5HT) och noradrenalin (NA)^{3,4}

Metadon Recip (metadon). ATC: N07BC02 Indikation: Svåra smärttillstånd. Ingår i förmånssystemet. Receptbelagt. För övrig information, var god se www.fass.se. Förpackningar, Metadon Recip. VNR: 129809 Injektion Metadon Recip 10 mg/ml 10 x 1 ml. VNR: 138826 Tablett Metadon Recip 10 mg 25 st. VNR: 527853 Tablett Metadon Recip 10 mg 100 st. Datum för översyn av produktresumé: 2009-11-27.

Referenser: **1)** Gutstein HB, Akil H. Opioid analgesics. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, eds. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basic of Therapeutics. 11th ed. McGraw-Hill; 2005: 547-590. **2)** Ebert B, Andersen S, Krogsgaard-Larsen P. Ketobemidone, methadone and pethidine are non-competitive N-methyl-D-aspartate (NMDA) antagonists in the rat cortex and spinal cord. *Neurosci Lett* 187 (3): 165-8, 1995. **3)** Codd EE, Shank RP, Schupsky JJ, Raffa RB. Serotonin and norepinephrine uptake inhibiting activity of centrally acting analgesics: structural determinants and role in antinociception. *J Pharmacol Exp Ther* 274 (3): 1263-70, 1995. **4)** Manfredi PL, Houde RW. Prescribing methadone, a unique analgesic. *J Support Oncol*. 2003; 1:216-220.



”Oavsett operationens värde måste alla resece-
rade patienter följas upp för
resten av livet, vilket måste
ingå i screeningens förut-
sättningar.”

ETISK UTMANING ATT SCREENA ÄRFTLIG

pankreas cancer



Pankreascancer drabbar cirka 900 personer per år i Sverige. Endast 15–20 procent av de drabbade kan genomgå en kurativt syftande operation ("radikal kirurgi") och av dessa lever cirka var femte efter fem år. Detta trots att kirurgin har förbättrats och är mycket säkrare än bara för några årtionden sedan (i dag är den perioperativa mortaliteten cirka två procent på högvolymlcenter, och de som avlider är huvudsakligen de som för tio år sedan skulle ansetts inoperabla på grund av konkomittanta sjukdomar eller lokalt avancerade tumörer).

Kirurgins fortsatta utvecklingspotential är således begränsad och i avvaktan på effektiv farmakologisk behandling har hoppet stått till att ställa tidigare diagnos. När man nu kan avgränsa former av ärftlig pankreascancer är frågan om screening för tidig behandling av pankreascancer oundviklig.

ÄRFTLIG EXOKRIN PANKREASCANCER

Det finns två typer av ärftlig exokrin pankreascancer, dels som del av syndrom med kända mutationer, som Peutz-Jeghers, FAMMM (familial atypical multiple mole melanoma) och BRCA2, dels som familjär ansamling av pankreascancer utan definierbara mutationer ("familjär pankreascancer"). Behandlingen av dessa cancrar skiljer sig inte från "vanlig" pankreascancer, men diskussionen kring eventuell uppföljning av anhöriga med hög risk för att utveckla pankreascancer skiljer sig i viktiga – och intressanta (inte minst ur etiksynpunkt) – avseenden från andra typer av screening.

Det kan konstateras att det finns flera sådana screeningprogram i exempelvis USA, Tyskland och England, men att det naturligtvis tar många år innan det föreligger några resultat som man kan basera svenska program på. Det bör särskilt understrykas att de oftast citerade screeningförsöken kommer från Seattle, där man har en grupp patienter med en speciell mutation ("palladin") där i princip alla mutationsbärarna får pankreascancer. Denna mutation är inte känd i resten av världen och för svenska förhållanden är oftast livstidsrisken för pankreascancer i utpekade grupper snarare i storleksordningen 5, 10 eller 20 procent.

Sedan man kunnat börja avgränsa former av ärftlig pankreascancer är frågan om screening för tidig behandling av pankreascancer oundviklig. I USA, England och Tyskland finns redan screeningprogram för ärftlig pankreascancer. Men det innebär en etisk utmaning. Här resonerar professor **Åke Andrén-Sandberg**, Gastrocentrum kirurgi, Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge, kring för- och nackdelar för den förhållandevis unga grupp patienter som kan drabbas av ärftlig pankreascancer efter en nationell svensk konsensuskonferens.

När man initierar ett screeningprogram har det som mål att upptäcka cancer eller precancerösa tillstånd tidigt för att kunna bota de drabbade innan de fått spridd sjukdom. Eftersom det inte finns någon kemoprevention för pankreascancer innebär det att man i dag måste lita till kirurgi.

Att påvisa små pankreascancrar är med tillgängliga metoder inte lätt och om man sätter målet att förhindra 95 procent av cancrarna innebär det att man måste operera också på mycket vaga indikationer. Varje förändring som ökar i storlek på MR eller endoskopiskt ultraljud måste betraktas som en potentiell cancer och föranleda diskussion på en multidisciplinär cancerföredragning med frågeställning: Resektion eller inte?

Om man då har vida indikationer för kirurgi är det sannolikt att man kan rädda flertalet patienter med ärftlig sjukdom att få manifest och spridd pankreascancer, men det är också sannolikt att man opererar många som vid preparatundersökning visar sig ha benigna förändringar som inte är precancerösa. Om man å andra sidan begränsar indikationerna kommer man sannolikt att missa fler botbara cancrars första-dium.

Etikproblemet blir då att finna rätt avvägning mellan att förebygga död i pankreascancer och att operera patienter "i onödan". Om en patient botas från cancer kan det kanske uppvägas av att någon annan "betalar priset" genom att opereras på retrospektivt sett fel indikation. Flertalet pankreatologer kan nog acceptera en sådan matematik, men om kvoten blir en botad mot flera onödigt opererade måste det finnas en bortre, acceptabel smärigräns. Är den en mot två, en mot fem, en mot tjugo eller fler?

Det finns inget rätt svar, men båda extremerna blir orimliga.

"Ärftlig pankreascancer har förhållandevis begränsade förutsättningar för screening."

BETYDANDE KOMPLIKATIONSRIK

Problemet komplexitet ökas dessutom av att pankreaskirurgi är behäftat med en betydande komplikationsrisk. Kirurgin i sig är tekniskt svår – kanske den mest komplicerade buk-kirurgin i rutinsjukvård – och då man dessutom opererar i ett organ vars uppgift är att producera enzymer som bland annat bryter ner kött är det lätt att förstå att varje läckage av pankreassaft i det postoperativa förloppet kan sluta med katastrof.

I dag avlider en eller två patienter av 100 av operationskomplikationer (hälften av blödningar eller abscesser och hälften av hjärtinfarkter eller andra internmedicinskt behandlingsbara sjukdomar), men 30–50 procent av patienterna drabbas av postoperativa komplikationer som alltid är potentiellt livshotande och alltid kräver behandling av högsta expertis och ofta på intensivvårdsavdelning. Om någon enda individ avlider i sviterna av en "onödig" resection är med all sannolikhet hela den potentiella vinsten av screening förlorad.

Utöver detta får alla opererade någon form av resttillstånd även efter det att de tillfrisknat. Teoretiskt borde alla med ärftlig belastning för pankreascancer genomgå en total pankreatektomi, men det medför alltid en mycket svårreglerad ("brittle") diabetes eftersom patienterna då inte bara blir av med insulinproduktion utan också de motregulerande hormonerna glukagon och somatostatin.

Både totalt och partiellt pankreatektomerade patienter får dessutom ett insufficient näringsupptag (avsaknad av pankreasproducerat lipas och urkoppling av duodenum efter operation). Till betydande del kan detta kompenseras med perorala pankreasenzymer, men om patienterna inte tar dem adekvat får de extremt illaluktande steatorré och brist på fettlösliga vitaminer och även med adekvat enzymintag har de svårt att ta upp tillräckligt med näring och förblir magra och mer kraftlösa än tidigare. I dag klarar nästan alla i arbetsför ålder sitt tidigare arbete, men livskvaliteten förblir alltid påverkad.

Livskvalitetsnedsättningen blir bestående och drabbar dessutom en förhållandevis ung population, vilket är illa nog om man blivit botad från cancer, men är svårt att acceptera om man blivit opererad "i onödan". Oavsett operationens värde måste alla resecerade patienter dessutom följas upp för resten av livet, vilket måste ingå i screeningens förutsättningar.

GENERELLA SCREENINGPROBLEM

Screening definieras som att man undersöker asymtomatiska individer för en viss sjukdom. Helst vill man då ha en avgränsad riskgrupp, men vid cervix-, bröst- och prostatacancer utgörs avgränsningen exempelvis enbart av könstillhörighet. Den idealiska screeningen kan å andra sidan exemplifieras med medullär tyroideacancer, där man har en mycket begränsad riskgrupp och ett enkelt blodprov (calcitonin) som tydligt indikerar tumörer redan i mycket tidigt, botbart stadium.

Ärftlig pankreascancer har förhållandevis begränsade förutsättningar för screening. Av de cirka 900 årliga fallen i Sverige av exokrin pankreascancer kan 5–10 procent av patienterna beräknas klassas som ärftliga, men i de riskgrupper man kan avgränsa kommer endast en mycket liten del att ha en livstidsrisk som överstiger tio procent för att utveckla cancer.

Screening för pankreascancer i dag innebär att man årligen gör MR med MRCP (MR-cholangio-pankreatikografi), och att man börjar tio år före den ålder som den släkting som fått pankreascancer vid lägsta ålder i släkten fått sin cancer (undantag finns). Detta innebär emellertid betydande kostnader och resursutnyttjanden eftersom det kan vara många riskpersoner till varje indexperson.

Utöver bildundersökningar görs ofta genetiska tester, vilka visserligen är av engångskaraktär, men som förhoppningsvis kommer att utvecklas i takt med nyvunna forskningsresultat, och då också kommer att ge nya kostnader. Det är svårt att motivera för individer med hög statistisk risk för dödlig pankreascancer att man inte skall göra vad man kan för att stoppa cancer, men rimligen finns det också här en bortre smärigräns där alternativ användning av resurserna är uppenbart bättre ur samhällssynpunkt.

Ett grundläggande problem vid införandet av ny screening är att man inte med säkerhet kan förutsäga utfallet, vilket egentligen innebär att man rekommenderar friska, asympto-

matiska personer att vara med om något man inte med säkerhet vet är av värde. Visst, det finns statistiskt underbyggda förhoppningar att screeningen är av värde, men dels kommer verklig utvärdering att kunna göras först om många år, dels kommer man aldrig att kunna genomföra några randomiserade studier (praktiskt och etiskt) och därför aldrig kunna jämföra med hur det gått om screeningen inte införs. Att samtidigt rekommendera individer att delta i screeningen och ärligen tala om att man inte vet deltagandets värde kräver mycket av screeningen ledare.

Visserligen finns det en stor efterfrågan på screening för en rad sjukdomar, men inte sällan har de som önskar bli undersökta större förhoppningar än vad som är möjligt att uppfylla. Ett annat generellt problem är att man "medikaliserar" friska människor, som annars hade kunnat leva ett liv utan tanke på egna sjukdomsrisker (å andra sidan kanske några blir tryggare av att veta att de deltar i ett genomtänkt screeningprogram).

Asymtomatiska personer påminns dock påtagligt om att de kan komma att bli sjuka senare, vilket i flertalet fall aldrig kommer att vara till någon nytta för den enskilda individen och i vissa fall vara direkt skadligt. Att förstå att man har en risk att få en dödlig sjukdom kan ge betydande psykologisk ne-

gativ påverkan, och även psykiskt starka måste när de går till sina undersökningar inse att det finns allvarliga skäl för screeningen.

En inte obetydlig del av de screenade kommer att visa sig ha förändringar i bukspottkörteln, som visserligen inte behöver opereras bort men som måste utredas vidare, och i vart fall noggrant följas upp. Om det så småningom visar sig att förändringarna inte alls var cancerrelaterade kan man konstatera att man skapat mycket oro och ångslan utan att åstadkomma något positivt.

KONSENSUSMÖTE NOVEMBER 2011

Den 24–25 november 2011 hölls en svensk konsensuskonferens kring ärftlig pankreascancer med deltagare av både kliniska genetiker och kliniker. Ett principprogram som inte bara beaktade medicinska utan också etiska och ekonomiska aspekter utarbetades. Det kommer att sändas på remiss till Läkaresällskapets berörda sektioner och förhoppningsvis skall man sedan kunna anta nationella riktlinjer för uppföljning av asymtomatiska individer med kraftigt förhöjd risk att utveckla pankreascancer.

Förhoppningen är att riktlinjerna skall vara godkända och tillgängliga senast under andra hälften av 2012.

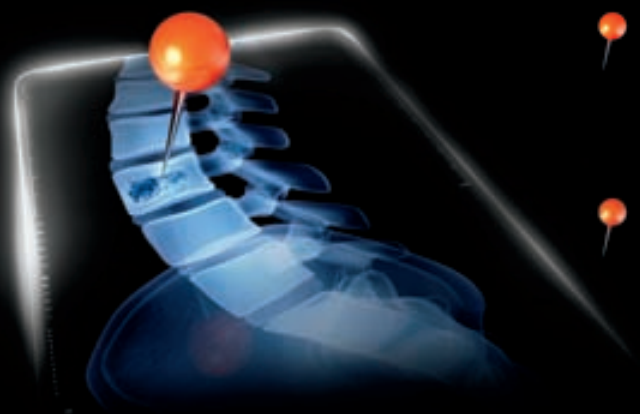
ÅKE ANDRÉN-SANDBERG, PROFESSOR I KIRURGI, GASTROCENTRUM KIRURGI, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, HUDDINGE
AKE.ANDREN-SANDBERG@KAROLINSKA.SE



NYHET

Den 13: juli godkände Europakommissionen XGEVA®, en fullt human monoklonal antikropp, för vuxna patienter med skelettmetastaser från solida tumörer¹.

I studier har XGEVAs® effekt och säkerhet utvärderats i jämförelse med Zometa® (zoledronsyra):



Tiden till en första och efterföljande skelettrelaterade händelser var signifikant längre hos patienterna som behandlades med XGEVA®, jämfört med Zometa®¹⁻³

XGEVA® administreras som en subkutan injektion var 4:e vecka. Kontroller av njurfunktion anses inte behövas under behandling med XGEVA®¹

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

Indikation: Förebyggande av skelettrelaterade händelser (patologisk fraktur, strålbehandling av skelettet, ryggmärgskompression eller skelett-kirurgi) hos vuxna med skelettmetastaser från solida tumörer. För fullständig information vid förskrivning och produktresumé se www.fass.se. Datum för godkännande av produktresumén; 13 juli 2011

AMGEN
Oncology

Gustav III:s Boulevard 54,
169 27 Solna, 08-695 11 00
DMO-SWE-AMG-342-2011/AUG

Referenser:

1. XGEVA® Produktresumé, Amgen juli 2011, www.fass.se
2. Stopeck AT, et al. J Clin Oncol. 2010;28:5132–5139
3. Fizazi K, et al. Lancet. 2011;377:813–822

XGEVA®
(denosumab)

Att använda Internet för hälso- och sjukvårdsinformation blir allt vanligare. Ofta vänder sig olika aktörer till den breda allmänheten och deras möjligheter till information och tjänster över nätet. Men många patienter med kronisk, långvarig sjukdom använder sig av Internet för att söka svar, tröst och mening samt hantera ett liv med sjukdom. I sin bok "Patienters användning av Internet – landskap och vägar för coping online" ger **Ulrika Josefsson** en fördjupad bild av fenomenet.

För en stor del av Sveriges befolkning har Internet blivit en självklar del av vardagen och en plats där man söker information, använder olika tjänster och har möten och kontakt med andra. I det stora utbudet har webbsidor med hälso- och sjukvårdsrelaterat innehåll ökat stadigt under de senaste tio åren. För patienter, närstående och allmänheten i stort finns därför en enorm flora av information att söka sig fram i.

Bakom webbsidorna finns flera aktörer, både offentliga och kommersiella, till exempel hälso- och sjukvården, läkemedelsföretag, vårdföretag, universitet och högskolor, myndigheter, patientorganisationer, privatpersoner. För många patienter med livslånga, kroniska sjukdomar eller skador har Internet kommit att bli en viktig del i hanteringen av sjukdomen och situationen som patient.

Den information som patienter söker varierar i omfattning och djup och kan röra allt från enklare medicinska fakta till forskningsresultat publicerade som vetenskapliga rapporter. En annan typ av information är beskrivningar av medpatienters egna upplevelser eller webbsidor som ger möjligheter till kontakt med andra drabbade.

SAMVERKANDE DRIVKRAFTER BAKOM UTVECKLINGEN

Bakom den här utvecklingen finns flera samverkande drivkrafter. Internets fram-

växt och spridning är självklar. Från att ha varit en del i det kalla krigets försvarsforskning under 1950- och 1960-talen har Internet utvecklats till ett allmänt verktyg för privata och offentliga angelägenheter. Detta hade förmodligen inte kunnat ske utan den tekniska utvecklingen av persondatorer och snabbt ökad tillgänglighet till datorer i hemmen under 1980- och 1990-talen.

Utöver den tekniska förändringen påverkas patienters användning av Internet också av demokratiseringen av sjukvården. Numera förväntas patienten i större utsträckning vara informerad, delaktig och ta ett ökat eget ansvar för vårdprocessen. I kombination med ökad valfrihet och patientinflytande har den förändrade patientrollen gjort att patienten också behöver mer information som rör allt från medicinska frågeställningar och valmöjligheter till väntetider och kvalitet i vården. Det förändrade informationsbehovet driver på utvecklingen samtidigt som den informationsmängd som finns på Internet också blir en viktig förutsättning för patienten att hantera sin situation.

Ytterligare en drivkraft handlar om individens sätt att bemästra den svåra situation det innebär att bli kroniskt sjuk. För en del personer blir det viktigt att lära sig och försöka förstå så mycket som möjligt av vad som drabbat dem. För andra är det viktigare att möta medpatienter och få del av deras erfarenheter

The background features a pixelated, low-resolution graphic. A brown mouse cursor arrow points towards a rectangular button in the lower-left corner. The button has the word "Info" written on it in a pixelated, brown font. The overall color palette is warm, with shades of orange, yellow, and brown.

Internet

– ett mångfacetterat verktyg
för många kroniskt sjuka

eller att få möjlighet att själv hjälpa andra. Dessa strategier gynnas av tillgången till Internet samtidigt som patienter genom att använda sig av nätet också deltar i att utveckla det.

MÅNGA TYPER AV WEBBSIDOR

En grov indelning av de webbsidor som patienter möter på Internet skulle kunna vara i sidor som ger:

- **Hälso- och sjukvårdsinformation** som innehåller fakta om olika aspekter av sjukdom och behandling.
- **Patienters berättelser** som ger tillgång till medpatienters erfarenheter om hur det är att vara drabbad av en viss sjukdom.
- **Sjukvård på Internet** som erbjuder direkt sjukvårdande insatser via nätet.

Hälso- och sjukvårdsinformation finns exempelvis på hälso- och sjukvårdsportaler, webbsidor för vårdjämförelser, den medicinska professionens webbsidor och på webbsidor från läkemedelsföretag, myndigheter, patientorganisationer samt på sidor skapade av enskilda patienter. Producenterna är många och webbsidorna skiljer sig åt när det gäller syfte, målgrupp och språkligt tilltal. Även sätten som informationen presenteras på varierar liksom metoderna för hur besökaren kan söka information.

Patienters berättelser finns i discussionsforum, på bloggar eller i särskilda nätverk. Ibland finns berättelserna som lösa trådar, ibland som obrutna berättelser i text, som ljudfil eller som filmade inslag. På olika sätt ger de uttryck för patienters personliga erfarenheter av hur det är att bli sjuk och tvingas leva med sjukdom. De personliga, ofta frikostiga, berättelserna blir en unik form av information som sjukvården kan ha svårt att förmedla men som samtidigt har stor betydelse för många patienter. Berättelserna handlar om emotionell och fysisk förändring, symtom, undersökning, diagnos, behandling och biverkningar men också om den praktiska vardagen.

Sjukvård på Internet är webbsidor där patienten kan få diagnos och behandling, möjlighet att utföra självtester eller själv föra samman och administrera sin personliga hälso- och sjukvårdsinformation. Sjukvård på Internet får dock betraktas som en företeelse som ännu befinner sig i sin linda. Utvecklingen drivs till största delen av privata aktörer och

kan ses som parallella spår till det som sker i den offentliga sjukvården. Även forskningsarbeten av olika slag bidrar till att behandling över nätet växer fram.

på Internet med andra patienter ger ibland också vägledning både till ny information och till bedömning av den information man hittat.

"För många patienter med livslånga, kroniska sjukdomar eller skador har Internet kommit att bli en viktig del i hanteringen av sjukdomen och situationen som patient."

VIKTIGT MEN SVÅRT ATT HITTA RÄTT PÅ INTERNET

Vid en första anblick skiljer sig kanske inte patienters informationssökning så mycket från annan informationssökning på Internet. Men drivkraften - den egna hälsan och önskan om att bli frisk eller förhoppningen om att kunna leva så normalt som möjligt - gör att det finns en särskilt intensitet i sökandet. En förändrad livssituation präglad av osäkerhet, rädsla och ovisshet och en i vissa fall dramatisk förändring av livet gör att stegen ut på Internet faktiskt kan handla om liv och död. För andra är förändringen inte fullt så genomgripande, men sjukdomen kan ändå innebära en stor påverkan på livskvalitet och frågorna om hur situationen kan hanteras är många.

Patienter som söker sig ut på Internet i hopp om att hitta svar, tröst och mening kan emellertid ganska snart uppleva en känsla av förvirring och frustration. Mängden av information är enorm och det kan många gånger vara svårt att hitta fram till det som är relevant, säkert och användbart. I brist på stöd och guidning utvecklar patienter egna strategier där de i stor utsträckning är utlämnade åt sin egen förmåga. Inte sällan startar patienter med att söka på en diagnos eller behandling i en vanlig sökmotor. Ofta genererar det stora mängder träffar som de sedan själva får sortera och bedöma. Här väljer en del patienter att, efter egna preferenser, bedöma avsändarens eller producentens trovärdighet men också webbsidans framtoning. Andra sätt att bedöma kvalitet och relevans är att jämföra information från flera webbsidor och källor. Diskussioner

KONTAKTEN MED ANDRA BETYDER MYCKET

Internet ger patienter stora möjligheter att komma i kontakt med andra drabbade. Men det är inte alltid som kontakten är direkt. En del patienter föredrar att läsa om andras erfarenheter eller att följa diskussioner utan att själva delta. För andra kan det vara direkt nödvändigt att få personlig respons från patienter som gått igenom det de själva upplever.

I kontakten ger patienterna varandra olika former av stöd. Det kan handla om informationsstöd (medicinska fakta), praktiskt stöd (direkt hjälp med information om till exempel kliniker, läkare eller behandlingar) och känslomässigt stöd (tröst, bekräftelse och uppmuntran).

Kontakten med medpatienter handlar emellertid inte enbart om att få hjälp utan lika mycket om att hjälpa andra. För en del patienter blir hjälpanandet ett sätt att hantera och skapa mening i den egna sjukdomssituationen. De flesta patienter som har kontakt stöttar och hjälper varandra, även om det kan leda till en för stark fokusering på sjukdomen och att patienter ger råd som kan vara felaktiga eller som riskerar att tolkas på ett felaktigt sätt.

PATIENTNÄTVERK PÅ NÄTET

En särskild form av kontaktpunkt för patienter på Internet är de patientnätverk som patienter själva driver. De har oftast sitt ursprung i en enskild patients bristande information om sin sjukdom som gjort att han eller hon har sökt, sammanställt och ibland översatt information (både medicinska fakta och per-

sonliga erfarenheter) som de sedan lagt ut på Internet. Efterhand har man lagt till interaktiva funktioner, till exempel diskussionsforum, chattar och e-postlistor. I vissa fall har man startat med interaktiva funktioner för kontakt för att sedan komplettera med en webbplats som innehåller faktainformation och patientberättelser.

Patientnätverken syftar oftast till att verka för information och lärande och att stärka patientens roll i mötet med sjukvården. Andra tydliga syften är att fungera som mötesplats för ömsesidigt stöd. Vissa nätverk har dock en tydligare inriktning mot att verka opinionsbildande.

Genom möjligheten till stöd (även anonymt) oavsett tid på dygnet, blir nätverken en viktig resurs för många patienter även om det finns en fara i en överdriven sjukdomsfokusering. Det egna och andras lidande kan hamna i förgrunden vilket gör att en del patienter efter ett tag väljer att inte ta del av

sådant som de tror kan påverka dem negativt.

Den praktiska användbarheten och framtoningen av patientnätverken är starkt kopplad till den patient som driver nätverket samt dennes resurser och förmågor. Det är många gånger en tung uppgift som tar mycket tid och den som driver ett patientnätverk kan ibland ställas inför svåra frågor att hantera på egen hand.

KRÄVER KUNSKAPER PÅ FLERA OMRÅDEN

För att ta sig fram på Internet på ett effektivt sätt krävs att patienten har olika kunskaper och möjligheter att använda dem. Det handlar inte bara om fysisk tillgång till dator, programvaror och Internetuppkoppling utan lika mycket om kunskap om hur tekniken kan användas. Inte minst kunskaper om hur effektiv informationssökning går till eller hur man deltar i sociala sammanhang på nätet.

För patienter är det särskilt viktigt att också ha kunskaper i hur information på webbsidor bör värderas och hur man kontrollerar trovärdighet, kvalitet och användbarhet. Dessutom är det viktigt med språkkunskaper där till exempel kunskaper i engelska möjliggör åtkomst till en större mängd hälso- och sjukvårdsinformation och fler möjligheter till kontakt med medpatienter. Men patienten behöver också kunna behärska svenska, inte minst för att tillgodogöra sig information om den svenska hälso- och sjukvården.

Behovet av språkkunskaper handlar också om kännedom om medicinska facktermer. Dessutom medför utvecklingen av sjukvårdande insatser över Internet att patienten måste kunna hantera viss utrustning i hemmet, till exempel provtagningspaket för tester (klamydia, laktosintolerans, mykoplasma, DNA-analyser och liknande) som sedan sänds för analys.



Vectibix®
(panitumumab)

**I KOMBINATION MED KEMOTERAPI
I FÖRSTA OCH ANDRA LINJEN***

**Vectibix® har fått ny
utökad indikation!**

*** Vectibix® (panitumumab) R**

Indikation: Vectibix är indicerat som behandling av patienter med metastaserande kolorektalcancer (mCRC) med vildtyp KRAS:

- i första linjens behandling i kombination med FOLFOX.
- i andra linjens behandling i kombination med FOLFIRI för patienter som har fått fluoropyrimidinbaserad kemoterapi (exklusive irinotekan) som första linjens behandling.
- som monoterapi efter behandlingssvikt med kemoterapiregimer innehållande fluoropyrimidin, oxaliplatin och irinotekan.

Koncentrat till infusionsvätska, lösning 20mg/ml. Injektionsflaska.

Datum för översyn av produktresumén: 11/2011.

För fullständig information vid förskrivning, produktresumé och aktuella priser, se www.fass.se, ATC-kod L01XC08

PMO-SWE-AMG-414-2011/nov

AMGEN®

Oncology

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

MÅNGA FAKTORER PÅVERKAR ANVÄNDNINGEN AV INTERNET

I diskussioner om patienters användning av Internet är det lätt att hamna i frågeställningar som rör skillnaden mellan de patienter som har resurser och möjligheter att använda tekniken och de patienter som inte har det. Detta är visserligen en mycket viktig dimension som rymmer frågeställningar som rör rätten till jämlik vård och vård på lika villkor. Men komplexiteten i patienternas aktiviteter på nätet är större än så.

Dimensioner som rör typ av diagnos, ålder, kön, utbildning, arbete, etnicitet och det faktum att människor gör olika val och hanterar sjukdom på olika sätt blir viktiga för en vidare förståelse. Exempelvis skapar en livslång, allvarlig sjukdom behov av information och kontakt som skiljer sig från de behov som kan uppstå när någon drabbas av stigmatiserande sjukdom eller sjukdomar som gör att närstående påverkas. Olika stadier av sjukdom kan också påverka hur den faktiska användningen av Internet ser ut.

När det gäller demografiska faktorer är det känt att yngre personer använder Internet mer än äldre och att de yngre är mer benägna att använda sociala medier. Men både yngre och äldre personer är ungefär lika intresserade av medicinska fakta medan äldre är mer avvaktande när det gäller länkar eller tips om webbsidor.

Skillnader mellan män och kvinnor ligger oftast i att män är mer inriktade på fakta medan kvinnorna oftare ägnar sig åt kontakten med andra, vid sidan av informationssökningar. Andra faktorer som spelar in är att högre utbildning bidrar till ökade resurser att söka och kritiskt granska information.

När det gäller betydelsen av etnicitet saknas viktig information. För även om det är känt att människor med annan etnisk bakgrund har en förhållandevis god tillgång till Internet i hemmen finns liten kunskap om hur dessa personer använder tekniken när de blir sjuka.

Dessutom påverkas användningen av Internet av individens val av strategier att hantera sjukdom och den stress det medför. Internet blir ett viktig redskap för den som hanterar sin sjukdom genom att söka information och kontakt medan det för andra inte är lika aktuellt även

om personen har resurser att använda nätet. Vissa patienter vill helt enkelt inte använda Internet utan ser det mänskliga mötet i sjukvården som det tillfälle där man ger och får den information som krävs.

NYA KRAV PÅ HÄLSO- OCH SJUKVÅRDEN

Utvecklingen av patienters användning av Internet bidrar också till att nya krav på hälso- och sjukvården växer fram. Några av dessa handlar om:

- **Att kunna möta informerade patienter.** Patienter som i ökad uträkning informerar sig och ifrågasätter vård och behandling gör att sjukvårdens professioner utmanas i sina yrkesroller. Det kräver också resurser att möta och stötta dessa "nya" patienter. Informerade patienter blir genom sin användning av Internet också producenter av hälso- och sjukvårdsinformation (till exempel genom att berätta om sina egna erfarenheter eller genom att betygsätta och bedöma sjukvårdande insatser). Det bidrar till en ny typ av information för sjukvården att förhålla sig till och bemöta.
- **Att hantera den digitala/medicinska klyftan.** Hälso- och sjukvården måste
- **Att öka deltagandet på Internet.** Patienters användning av Internet lyfter fram behovet av sjukvårdens närvaro på Internet. Exempelvis för att ge guidning till säkra och relevant information, öppna upp för flera kontaktvägar via nätet samt för att öka patienters möjligheter att dela varandras erfarenheter. Detta kräver att Internet förs in i det dagliga sjukvårdsarbetet och att personalens medvetenhet och kunskaper om hälso- och sjukvårdsinformation på nätet och patienters aktiviteter online ökar. Tillsammans ställer utvecklingen krav på att generellt förstärka personalens kunskaper om it och Internet.

ULRIKA JOSEFSSON, FORSKARE, IT-STRATEG



OM BOKEN

Mer om boken *Patienters användning av Internet – landskap och vägar för coping online* finns att läsa på www.patientersanvandningavinternet.nu samt på bokens sida på Studentlitteratur (www.studentlitteratur.se/32906). ISBN: 9789144048048.

OM FÖRFATTAREN

Ulrika Josefsson är fil dr i informatik och disputerade 2007 på en avhandling om patienters användning av Internet. Efter forskarstudierna har hon bland annat intresserat sig för patientcentrerad hälso- och sjukvård. Sedan 2009 arbetar hon som it-strateg vid det nystartade Angered's Närsjukhus. Ulrika Josefsson är också verksam som forskare vid Centrum för personcentrerad vård vid Göteborgs universitet.



Kan du se att den här mannen har cancer?

Kan du se att han får en opioid mot svår smärta?

Kan du se att han har fått förstoppning och att laxantia inte räcker?

Nu när du vet det. Vad gör du då?

BEHANDLA MED **TARGINIQ®** (oxikodon/naloxon)

Oxikodon behandlar effektivt svår smärta medan naloxon motverkar opioidinducerad obstipation.

Targiniq® (oxikodon/naloxon) innehåller en opioid.

Indikation: Svår smärta där endast opioider erbjuder tillräcklig analgetisk effekt. Med opioidantagonisten naloxon motverkas opioidinducerad förstoppning genom att oxikodons lokala effekt i tarmen blockeras. N02AA55. ❖ Beroendeframkallande medel. Iakttag största försiktighet vid förskrivning av detta läkemedel.

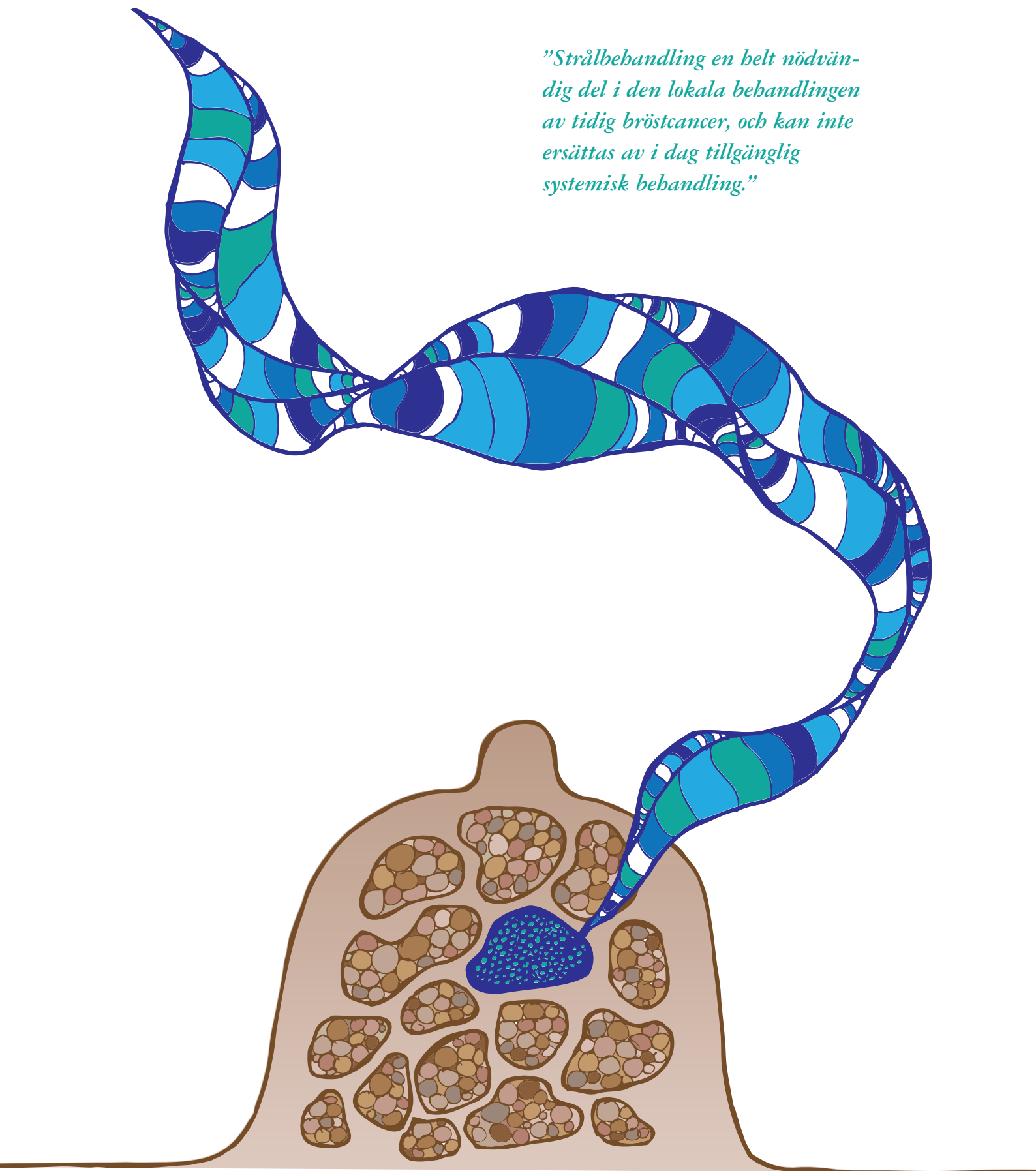
Targiniq® depottabletter 5 mg/2,5 mg, 10 mg/5 mg, 20 mg/10 mg och 40 mg/20 mg, 28 och 98 st. **R_s, (F).**

Texten är baserad på produktresumé: För depottabletter 10 mg/5 mg och 20 mg/10 mg 10-03-12, för depottabletter 5 mg/2,5 mg och 40 mg/20 mg 11-01-31. För mer viktig information och pris se www.fass.se. Begränsning av subvention: Begränsas till patienter som redan behandlas med oxikodon och trots pågående laxativ behandling har besvärande förstoppning.



TARGINIQ®
OXIKODON/NALOXON

"Strålbehandling en helt nödvändig del i den lokala behandlingen av tidig bröstcancer, och kan inte ersättas av i dag tillgänglig systemisk behandling."



Strålbehandling vid tidig bröstcancer

Postoperativ strålbehandling är en helt nödvändig del av behandling av tidig bröstcancer. Men man ska noga välja ut vilka patienter som ska behandlas, eftersom det finns risk för biverkningar på kort och lång sikt. Och vissa allvarliga biverkningar debuterar först efter decennier. Det framgår av **Fredrika Killanders** doktorsavhandling "Radiotherapy in early breast cancer", som bland annat bygger på långtidsuppföljning av kliniska studier från 70-talet i södra regionen. Fredrika Killander är specialistläkare vid Skånes Onkologiska klinik, Skånes universitetssjukhus, Lund.

Bröstcancer är den vanligaste maligna sjukdomen bland kvinnor i Sverige, med en incidens på drygt 7 300 fall per år. Mer än 80 000 kvinnor i Sverige är friska efter att ha blivit behandlade för bröstcancer, och cirka 3 000 kvinnor lever med återfall av sjukdomen. Prognosen har förbättrats de senaste decennierna, dels tack vare utvecklingen av effektiv tilläggsbehandling och dels på grund av att hälsokontroll med mammografi har medfört att fler tumörer upptäcks tidigare och kan behandlas mer framgångsrikt. Den bröstcancerspecifika överlevnaden tio år efter diagnos var på 60-talet 50 procent och är nu nästan 80 procent¹.

STRÅLBEHANDLING SEDAN 40-TALET

Strålbehandling (RT) efter mastektomi har varit i klinisk praxis sedan 40-talet, och dess huvudsakliga syfte är att eliminera eventuella kvarvarande tumörceller i operationsområdet och därigenom minska risken för lokoregionala recidiv. Fram till 80-talet kunde man inte visa att RT gav någon överlevnadsvinst, men senare kliniska studier och metaanalyser har visat att RT inte bara ger en förbättrad bröstcancerspecifik överlevnad, utan även förbättrar den totala överlevnaden.

Target vid lokoregional RT efter mastektomi omfattar bröstkorgsvägg och lymfkörtelstationer i axill och fossa supraklavikularis samt i vissa utvalda fall parasternala lymfkörtlar. En vanlig dos är 50 Gy på 25 fraktioner.

Vem som ska rekommenderas sådan behandling debatteras flitigt. Internationella riktlinjer angav fram till för ett par år sedan att endast de med metastas till tre eller fler axillära lymfkörtlar skulle strålbehandlas men en glidning mot att behandla även de med färre finns. I södra regionen strålbehandlar vi numera de som har metastaser i fler än en axillär lymfkörtel.

Strålbehandling efter mastektomi är behäftad med risk för biverkningar. Tidiga biverkningar som till exempel rodnad i huden kommer under slutet av behandlingsperioden och går över spontant. Pneumonit med feber och hosta kan uppträda efter avslutad behandling, men är hos oss mycket ovanligt sedan vi exkluderade de parasternala lymfkörtelstationerna ur target, och började med individualiserad, CT-baserad 3D-dosplanering vilket minimerar dos till exempelvis lunga.

För sena strålbehandlingsrelaterade biverkningar kan latentiden vara så lång som decennier. Biverkningar från hjärta, kärl och nervsystemet kan till exempel debutera med kliniska symtom först efter 10–20 år, varför långtidsuppföljning av kliniska studier är nödvändigt.

RT EFTER MASTEKTOMI

1978–1985 randomiserades 1 119 patienter i Sydsvenska Bröstcancergruppens första kliniska studie, SBII:I. Syftet var att utvärdera strålbehandling efter mastektomi som ett tillägg till cytostatikabehandling till premenopausala bröstcan-

SBII:I-STUDIEN – PATIENTKARAKTÄRISTIKA

		pre RT (124)	pre RT+C (118)	pre C (125)	post RT (221)	post RT+Tam (214)	post Tam (233)
Median ålder		47 år	47 år	46 år	63 år	63 år	62 år
Median tumörstorlek		25 mm	25 mm	26 mm	25 mm	22 mm	25 mm
Median antal undersökta axillära lymfkörtlar		10	10	11	10	10	10
Antal positiva axillära lymfkörtlar	pN0	33 %	32 %	34 %	41 %	40 %	41 %
	pN1-3	46 %	46 %	40 %	41 %	37 %	40 %
	pN _≥ 4	19 %	20 %	21 %	16 %	21 %	17 %
	N+, men okänt antal	2 %	2 %	5 %	2 %	3 %	1 %
Hormon-receptor-status (antal patiente)	ER+ och/eller PgR+	45	41	50	101	110	102
	ER– och PgR–	28	22	33	40	34	57
	Receptorstatus okänt	51	55	42	80	70	74

Tabell 1. SBII:I-studien genomfördes 1978–1985. Tabellen visar patientkaraktärstika hos alla pre- respektive och postmenopausala patienter. RT = strålbehandling; C = cyklofosfamid; Tam = tamoxifen.

cerpatienter, och till hormonell behandling till postmenopausala patienter. Inklusionskriterier var invasiv bröstcancer stadium II; vilket med den tidens TNM-klassifikation innebar T1-tumörer med axillmetastaser, eller T2-tumörer med eller utan axillmetastaser.

Studieprotokollet användes också i praktiken som vårdprogram och inklusionsgraden var så hög som 80 procent. Regionens alla 15 kirurgiska kliniker och de onkologiska kliniker i Malmö och Lund deltog.

Premenopausala patienter randomiserades till RT, RT plus cyklofosfamid 130 mg/kvadratmeter (dag 1–14 i tolv 28-dagarscykler) (RT+C) eller endast cyklofosfamid (C).

Postmenopausala patienter randomiserades till RT, RT plus tamoxifen 10 mg x 3 i ett år (RT+Tam) eller endast tamoxifen (Tam). Cyklofosfamid och tamoxifen gavs i kombinationsbehandlingarna konkomittant med RT.

Strålbehandlingen gavs på ett standardiserat sätt med 45 Gy till fossa supraklavikularis, 48 Gy till axill och parasternalkörtlar och 38 Gy till toraxväggen. År 2003 var vi en grupp från Onkologiska kliniken och Onkologiskt centrum i Lund som monitorerade samtliga patienters journaler på varje enskilt sjukhus och registrerade inklusionsprocessen, randomiserad och given behandling, lokoregionala och distala recidiv samt mortalitet (tabell 1). Resultatet visade att strålbehandlingen minskade risken för lokoregionala recidiv

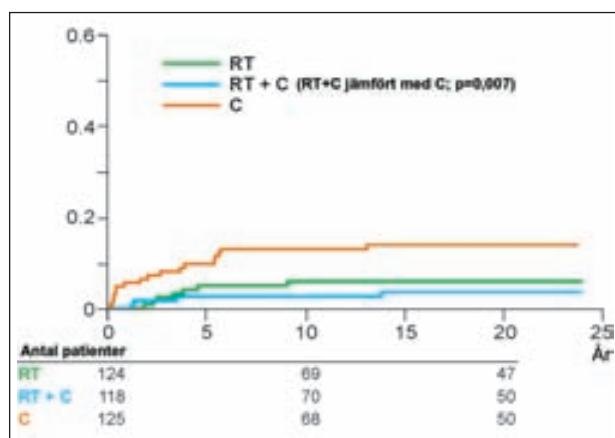
med cirka 70 procent (figur 1 och 2). Recidivrisken var låg hos de körtelnegativa, och subgruppen med 1–3 axillära lymfkörtlar hade mycket god nytta av RT (tabell 2).

Ett års tamoxifen som tillägg till RT minskade risken för fjärrmetastasering eller död i bröstcancer hos postmenopausala kvinnor (figur 3), men reducerade inte den totala mortaliteten. Trots den goda effekten på lokoregionala recidiv reducerade RT inte den totala mortaliteten vid 25 år (figur 4 och 5)^{6,7} hos pre- eller postmenopausala kvinnor.

En möjlig orsak till detta har ansetts vara ökad behandlingsrelaterad mortalitet i annat än bröstcancer, till exempel hjärt-kärlsjukdom, cerebrovaskulär sjukdom eller lungsjukdom. För att utvärdera sådan mortalitet, föregånget av ökad morbiditet, samkörde vi våra studiedata med uppgifter från folkbokföringen, dödsorsaksregistret och patientregistret efter tillstånd från etiska kommittén vid Lunds universitet. Det sistnämnda registret innehåller uppgifter om slutenvård på sjukhus.

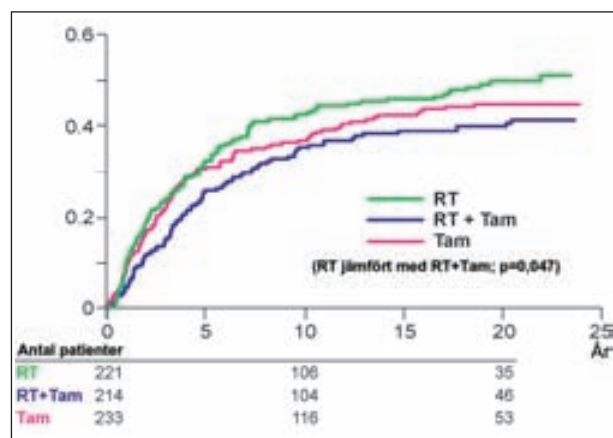
Vi arbetar med resultaten fortfarande, men preliminära data tyder på att strålbehandlade patienter kan ha en ökad risk för död i hjärt- och cerebrovaskulär sjukdom jämfört med dem som inte fått RT (ej publicerade data). Att strålbehandling mot framför allt vänster sida av torax hos patienter med till exempel bröstcancer eller Hodgkins lymfom kan öka risk för död i hjärtsjukdom är känt sedan tidigare, och anses kun-

KUMULATIV INCIDENS PREMENOPAUSALA PATIENTER



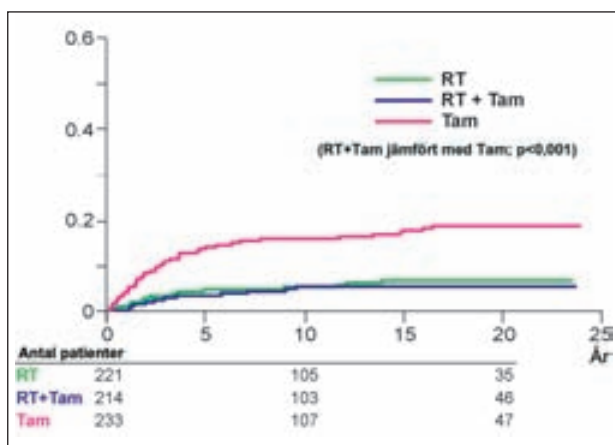
Figur 1. Kumulativ incidens av lokoregionala recidiv hos premenopausala patienter. RT = strålbehandling; C = cyklofosamid.

KUMULATIV INCIDENS SYSTEMISK SJUKDOM



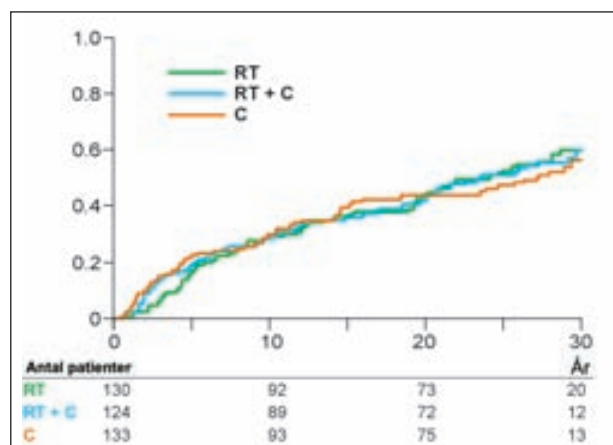
Figur 3. Kumulativ incidens av systemisk sjukdom (fjärrecidiv eller död i bröstcancer) vid 20 år. RT = strålbehandling; Tam = tamoxifen.

KUMULATIV INCIDENS POSTMENOPAUSALA PATIENTER



Figur 2. Kumulativ incidens av lokoregionala recidiv hos postmenopausala patienter. RT = strålbehandling; Tam = tamoxifen.

KUMULATIV INCIDENS MORTALITET PREMENOPAUSALA PATIENTER



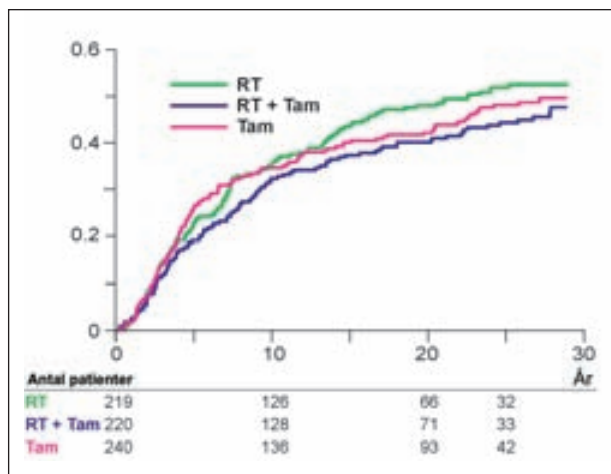
Figur 4. Kumulativ incidens av mortalitet hos premenopausala patienter vid 20 år. RT = strålbehandling; C = cyklofosamid.

SBII-I-STUDIEN – LOKOREGIONALA RECIDIV

	pre RT (124)	pre RT+C (118)	pre C (125)	post RT (221)	post RT+Tam (214)	post Tam (233)
N0	0	0	7,1 % (1,8–17,4)	3,5 % (0,9–9,0)	5,9 % (2,2–12,3)	6,7 % (2,7–13,2)
N1–3	8,9 % (3,3–18,0)	3,9 % (0,7–11,9)	14,8 % (6,5–26,3)	8,1 % (3,6–15,1)	2,6 % (0,5–8,3)	25,9 % (17,5–35,1)
N≥4	9,3 % (1,6–25,5)	8,3 % (1,4–3,3)	23,1 % (9,4–40,3)	11,4 % (3,6–24,1)	9,4 % (3,0–20,4)	25,5 % (13,3–39,7)
Alla patienter	5,8 % (2,6–11,0)	3,5 % (1,1–8,1)	13,9 % (8,5–20,7)	6,7 % (3,8–10,4)	5,3 % (2,8–8,9)	18,5 % (13,8–23,8)

Tabell 2. Lokoregionala recidiv i relation till lymfkörtelstatus hos pre- och postmenopausala patienter i SBII:I. RT = strålbehandling; C = cyklofosamid; Tam = tamoxifen.

KUMULATIV INCIDENS MORTALITET POSTMENOPAUSALA PATIENTER



Figur 5. Kumulativ incidens av mortalitet hos postmenopausala patienter vid 20 år. RT = strålbehandling; Tam = tamoxifen.

”Senare kliniska studier och meta-analyser har visat att RT inte bara ger en förbättrad bröstcancerspecifik överlevnad, utan även förbättrar den totala överlevnaden.”

na bero på kombinationer av fibrosutveckling med eller utan inflammation, kärlskador, perikardit och klaffsjukdomar.

Även ökad risk för död i cerebrovaskulär sjukdom hos strålbehandlade bröstcancerpatienter är beskrivet tidigare, och anses bero på kärlskador i de stora centrala kärlen som får ansenlig dos vid RT när de parasternala lymfkörtlarna ingår i target⁸.

STRÅLINDUCERAD FIBROS

Inskränkt rörlighet i axelleden och lymfödem i armen är kända biverkningar hos bröstcancerpatienter efter axillkirurgi och strålbehandling framför allt mot axillen.

Pentoxifyllin (PTX) är ett metylxantinderivat som används internationellt för att förbättra perifer cirkulation, men som inte finns registrerat som läkemedel i Sverige. Det har studerats i sin roll att reducera strålbehandlingsinducerad fibros⁹. E-vitamin används i sammanhanget för sin roll som antioxidant.

2003 startades i Lund en randomiserad fas II-studie med 83 patienter för att undersöka om strålinducerad fibros kan förebyggas. Inklusionskriterier var genomgången sektorresektion eller modifierad mastektomi, axillutrymning och avslutad lokoregional RT, 50 Gy/ 25 fraktioner, mot bröst/bröstkorgsvägg och lymfkörtelstationer i axill och fossa supraklavikularis. Alla patienter fick vitamin E 100 mg tre gånger

dagligen peroralt och randomiserades sedan till placebo eller PTX 400 mg peroralt tre gånger per dag.

Behandlingen pågick under ett års tid, och patienterna följdes i fem år. Patienterna har träffat sjukgymnast och läkare regelbundet under och efter behandlingsperioden.

Resultaten vid ett år visar att PTX-behandlingen är säker och utan några besvärliga biverkningar. Både PTX och placebo-grupperna har blivit förbättrade i sin axelrörlighet, men utan skillnad mellan grupperna.

Patienterna i placebo-gruppen har fått något ökad armvolympå den strålbehandlade sidan, men inte de i PTX-gruppen och skillnaden är statistiskt signifikant. Uppföljningen är kort, ett år, men vi anser ändå att resultatet talar för att strålinducerad fibros inte nödvändigtvis är irreversibel, som man tidigare har ansett¹⁰. Under 2012 har alla patienter följts i fem år då vi kommer att ha mer data att presentera.

SAMMANFATTNING

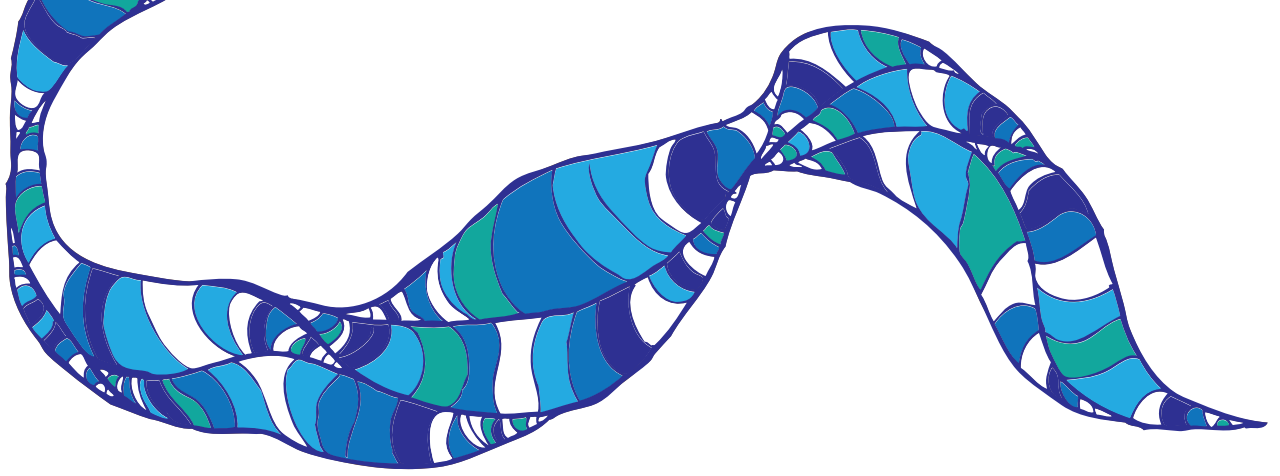
Sammanfattningsvis är strålbehandling en helt nödvändig del i den lokala behandlingen av tidig bröstcancer, och kan inte ersättas av i dag tillgänglig systemisk behandling. Man ska noga välja ut de patienter som har mest nytta av behandlingen eftersom det finns risk för biverkningar på kort och lång sikt

Strålbehandlingen som gavs i slutet av 70-talet och början på 80-talet skiljde sig från dagens på flera sätt. Target omfattade större volym medialt med de parasternala lymfkörtlarna, kranialt med utbredning upp på halsen och lateralt ut mot axelleden. Teknik för CT-baserad, individualiserad 3D-dosplanering fanns inte vilket är standard i dag, vilket gör att riskorgan som hjärta och lungor kan beaktas särskilt.

Detta sammantaget torde minska risken för sena biverkningar. PTX-studien har visat att det kan finnas möjlighet att förebygga strålinducerad fibros. Den absoluta majoriteten av kvinnor med bröstcancer överlever sin sjukdom och man bör minimera risken för att den botande behandlingen ger försämrad hälsa eller livskvalitet på sikt.

REFERENSER

1. Socialstyrelsen, Cancer incidence in Sweden 2008
2. Overgaard M et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. N Engl J Med 1997; 337 (14): 949-55
3. Overgaard M et al. Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial. Lancet 1999; 353(9165): 1641-8
4. Ragaz et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal women with breast cancer. N Engl J Med 1997; 337 (14): 956-962
5. Clarke et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrences and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet 2005; 366(9503): 2087-106



6. Killander F et al. Efficient reduction of loco-regional recurrences but no effect on mortality twenty years after postmastectomy radiation in premenopausal women with stage II breast cancer - a randomized trial from the South Sweden Breast Cancer Group. *The Breast* 2009; 18(5):309-15.

7. Killander F et al. Radiotherapy and Tamoxifen after mastectomy in postmenopausal women- Twenty year follow up of the South Sweden Breast Cancer Group randomised trial SSBG II-I. *E J of Cancer* 2007; 43: 2100-2108

8. Nilsson G et al. Radiation to supraclavicular and internal mammary lymph nodes in breast cancer increases the risk of stroke. *Br J Cancer* 2009; 100(5): 811-16

9. Delanian et al. Striking regression of chronic radiotherapy damage in a clinical trial of combined pentoxifylline and tocopherol. *J Clin Oncol* 1999; 17(10): 3283-30

10. Magnusson M et al. Pentoxifylline and vitamin E treatment for prevention of radiation-induced side-effects in women with breast cancer: a phase two, double-blind, placebo-controlled randomised clinical trial (Ptx-5). *E J of Cancer* 2009; 45(14):2488-95.

FREDRIKA KILLANDER, SPECIALISTLÄKARE, SKÅNES ONKOLOGISKA KLINIK, SKÅNES UNIVERSITETSSJUKHUS, LUND
FREDRIKA.KILLANDER@MED.LU.SE



ILLUSTRATION: LOVISA ROEGIND

 **SANDOZ**
Biopharmaceuticals

a Novartis company

NU FLER ÄN 40 000 PATIENTER BEHANDLADE MED ZARZIO®¹

SVERIGES MEST ANVÄNDA G-CSF²

BEHANDLING MED LÄKEMEDELSKLASSEN BIOSIMILAR FILGRASTIM
REKOMMENDERAT ENLIGT EORTC³

 **ZARZIO®**
Filgrastim. Life protected.

Zarzio® Rx, Indikation: filgrastim är indicerat för att reducera durationen av neutropeni och incidensen av febril neutropeni hos patienter som behandlas med etablerad cytotoxisk kemoterapi för malignitet (med undantag för kronisk myeloid leukemi och myelodysplastiska syndrom) och för att reducera durationen av neutropeni hos patienter som genomgår myeloablativ terapi följt av benmärgstransplantation och som bedöms ha ökad risk för förlängd svår neutropeni. Säkerheten och effekten av filgrastim är densamma för vuxna och barn som får cytotoxisk kemoterapi. Mobilisering av perifera blodstamceller (PBSC). Hos barn och vuxna med svår kronisk, cyklisk eller idiopatisk neutropeni med ett absolut neutrofilantal (ANC) på $\leq 0,5 \times 10^9/L$ och anamnes på svåra eller återkommande infektioner, är långtidsbehandling med filgrastim indicerad för att öka neutrofilantalet och minska incidensen och durationen av infektionsrelaterade händelser. Behandling av ihållande neutropeni (ANC $\leq 1,0 \times 10^9/L$) hos patienter med avancerad HIV-infektion för att reducera risken för bakteriella infektioner när andra terapeutiska alternativ är olämpliga. Zarzio injektionsvätska eller infusionsvätska lösning förfyllt spruta 30 ME/0,5 ml och 48 ME/0,5 ml. För fullständig information om varningsföreskrifter och begränsningar se www.fass.se. Datum för senaste översyn av produktresumén 2010-03-26, ATC-kod L03AA02. **Referenser:** 1. Sandoz, data on file. 2. Svensk Läkemedelsdata, SLB juli 2011. 3. Aapro MS, et al. *Eur J Cancer*. 2011;47:8-32. Sandoz A/S, Edvard Thomsens Vej 14, 2300 Köpenhamn, Danmark, www.sandoz.com.

Genombrott och viktiga fynd i ASCO:S ÅRSRAPPORT

Nu är det dags att blicka tillbaka på de onkologiska framgångarna under 2011. American Society of Clinical Oncology's årspanel har som vanligt valt ut en rad "genombrott" och "viktiga fynd" bland forskningsframstegen inom klinisk cancerforskning och identifierar de nyheter som beräknas ha störst genomslag för patienter. Under 2011 framhålls 54 studier, varav panelen betecknar 12 som "genombrott" med potential att minska antalet döda i cancer. Efter genomläsning av denna sammanfattning är du uppdaterad på de viktigaste framstegen under 2011.

Blod och lymfcancer

Under år 2011 har flera studier av en antikropp-cytostatikakombination visat tumörminskning hos en majoritet patienter med två olika typer av lymfom. Antikropp-cytostatikakombinationen har därefter blivit godkänd av den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA. Dessutom har en annan typ av läkemedel, JAK-hämmare, visat positiva resultat vid myelofibros, en potentiellt dödlig benmärgssjukdom.

VIKTIGA FYND

Studier av en antikropp-cytostatikakombination har visat tumörminskning hos en majoritet patienter med två olika typer av lymfom.

- Hodgkins lymfom och anaplastiskt storcellslymfom (ALCL) är de vanligaste tumörerna som uttrycker proteinantigen CD30 på cellytan. Tidigare försök att nå proteinet med monoklonala antikroppar har varit nedslående.

Nya resultat från tre studier visade att kombinationen brentuximab vedotin mot CD30 ökade tumörsvaren hos patienter som inte längre svarade på standardterapi. Brentuximab består av en antikropp mot CD30-proteinet som är länkad till cellgiftet monometylaustatin E. Monometylaustatin E har tidigare testats enskilt men var extremt toxiskt. Kombinationen koncentrerar cellgiftet till de drabbade cellerna och sparar friska celler.

I korthet visade studierna följande resultat:

- * I en fas I-studie testades effektiviteten på 45 patienter med i huvudsak Hodgkins lymfom och ALCL. Tumörerna minskade hos 36 av 42 evaluerbara patienter (86 procent).

- * I en av två fas II-studier behandlades 102 patienter med återfall av Hodgkins lymfom med brentuximab och hos minst 75 procent krympte tumörerna till hälften av originalstorlek.

- * I en fas II-studie på 58 patienter med ALCL krympte tumörerna till minst halva sin storlek och 57 procent av patienterna fick komplett remission.

Diarré, fatigue, illamående och perifer neuropati var de vanligaste biverkningarna.

JAK-hämmare förbättrar svarsfrekvensen för patienter med högrisk myelofibros.

- Myelofibros (MF) är en sjukdom som karakteriseras av ärrbildning i benmärgen och som är extremt svårbehandlad. Den orsakar anemi och en rad funktionsnedsättande symtom (fatigue, nattliga svettningar, viktnedgång, bensmärter och förstörd mjälte) och leder till akut myeloid leukemi och benmärgssvikt hos mer än en fjärdedel av patienterna.

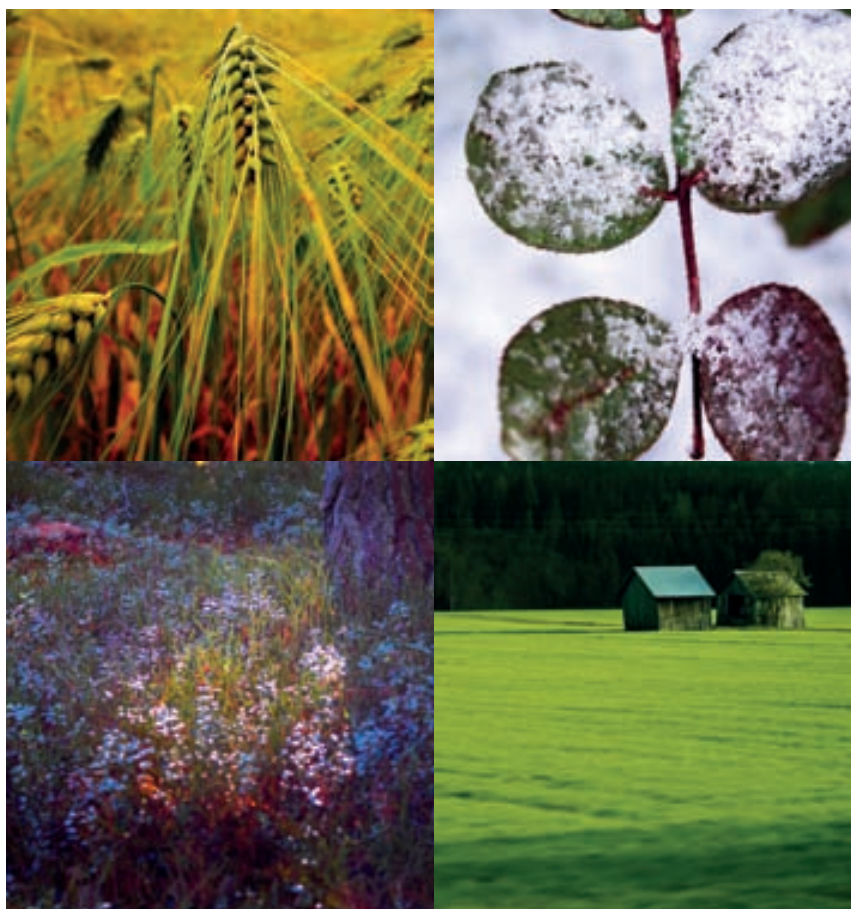
Även om benmärgstransplantation är den enda potentiellt kurerande behandlingen är relativt få av dessa ofta äldre patienter lämpliga för transplantation. Andra terapier som hydroxyurea, anabola steroider och talidomid minskar symtomen men är inte botande. Två randomiserade fas III-studier visade att JAK-hämmaren (Janus kinas) ruxolitinib

förbättrade svarsfrekvenser och symtom vid tre typer av myelofibros.

COMFORT I och COMFORT II-studierna (controlled myelofibrosis study with oral JAK inhibitor treatment) är de första randomiserade studierna någonsin vid myelofibros. Tillsammans kommer resultaten från dessa studier att förändra standardterapin för många MF-patienter. Även om medianöverlevnaden vid myelofibros kan överstiga fem år lever patienter med högrisk MF i snitt endast mellan två och fyra år efter diagnos. Ungefär hälften av patienterna bär på en mutation i JAK2-genen, även om många fler kan ha en aktiv JAK-signalväg. Ruxolitinib hämmar både JAK1 och JAK2.

COMFORT II-studien jämförde ruxolitinib med bästa tillgängliga terapi hos vuxna med primär MF, post-polycytæmia vera myelofibros eller post-essentiell trombocytæmia myelofibros. 219 patienter med intermediär eller högrisk sjukdom randomiserades till antingen ruxolitinib (n=146) eller till bästa tillgängliga terapi (n=73). Respons mättes som minskning av mjältstorlek med 35 procent. Efter 48 veckor uppnåddes denna minskning hos 28,5 procent av patienterna som fick ruxolitinib jämfört med ingen hos de som inte fick.

I COMFORT I-studien jämfördes ruxolitinib med placebo hos 309 patienter med samma typer av myelofibros som ovan. Efter en medianuppföljning på 32 veckor hade 42 procent av de som fick aktiv behandling uppnått en reduktion av mjältstorlek med 35 procent, jämfört med 1 procent av patienterna som fått



Många önskar att de inte sköt upp saker till morgondagen.

En del önskar att de kunde.

De flesta av oss tänker aldrig på hur många dagar vi har kvar. Men vissa tänker inte på något annat. Tid är den dyrbaraste av tillgångar. Och för den, vars dagar plötsligt går att räkna, är varje ny dag värdefull på ett sätt som vi andra aldrig kan förstå.

Avastin® (bevacizumab) är godkänt som kombinationsbehandling i första linjen vid metastaserad kolorektalcancer, icke småcellig lungcancer, bröstcancer och njurcancer.

Avastin® (bevacizumab)

Indikationer: Som första linjens behandling av patienter med metastaserad:

Kolorektalcancer – Avastin i kombination med fluoropyrimidin-baserad kemoterapi.

Bröstcancer – Avastin i kombination med paklitaxel eller capecitabin.

Njurcellscancer – Avastin i kombination med interferon alfa-2a.

Icke-småcellig lungcancer – Avastin i tillägg till platinabaserad kemoterapi, undantaget histologi som domineras av skivepitelcancer.

Dosering: 5, 7,5, 10 eller 15 mg/kg i.v. var 2–3:e vecka beroende på indikation.

Beredningsform och förpackningar: Koncentrat till infusionsvätska, lösning 25 mg/ml, 4 ml och 16 ml.

Varningar och försiktighet: GI-perforation, fistlar, sårläkning, hypertension, proteinuri, tromboemboli, neutropeni, hjärtsufficiens, blödning.

Kontraindikationer: Graviditet.

För mer information: www.fass.se. Produktresumé uppdaterad 27 juli 2011. (L01XC07, Rx, EF).

AVASTIN®
bevacizumab

Leading angiogenesis
inhibition

placebo. Majoriteten av patienterna som fått ruxolitinib i båda studierna upplevde en förbättring av fatigue, nattliga svettningar, viktnedgång och bensmärtor.

Bröstcancer

Behandlingen av bröstcancer har tagit stora steg framåt under senare år. Det är framförallt på molekyllär nivå som forskarna fått ny kunskap och att vi därför kan behandla sjukdomen på helt nya sätt. Viktiga framsteg detta år kommer från en studie som visar en potentiellt ny roll för aromatashämmare för att minska risken för att utveckla bröstcancer och en studie som visar fördelar med att utvidga strålbehandling till lymfnoderna efter lymfektomi.

Två studier visade värdet av att kombinera målriktad behandling och kemoterapi vid behandling av kvinnor med HER2-positiv cancer stadium II och III. En randomiserad studie med en poly (ADP-ribose) polymeras-hämmare (PARP) visade sig ineffektiv vid metastaserad trippel negativ sjukdom trots tidigare positiva resultat.

GENOMBROTT

Exemestan (Aromasin) reducerar signifikant risken för invasiv bröstcancer hos högrisk postmenopausala kvinnor.

- Av de cirka två miljoner kvinnor i USA som skulle tjäna på behandling med aromatashämmare är det endast 4 procent som behandlas. Anledningen är oro för den ökade risken för endometrie-cancer eller blodproppar. Under de senaste åren har en fas III-studie visat att exemestan minskar risken att utveckla cancer avsevärt hos postmenopausala kvinnor. Detta är de första bevisen på att en aromatashämmare minskar risken för bröstcancer och det öppnar upp för att exemestan kan bli en behandling för dessa högriskpatienter.

Aromatashämmare fungerar annorlunda än tamoxifen genom att förhindra östrogensyntesen, och har också visat bättre effekt när det gäller att förhindra återfall hos postmenopausala kvinnor med tidig bröstcancer. MAP3-studien (mammary prevention trial 3) inkluderade 4 560 postmenopausala kvinnor 60 år eller äldre som ansågs ha hög risk för bröstcancer. Efter en medianuppföljning

på tre år hade gruppen som fick exemestan en 65-procentig reduktion av invasiv cancer. Det var även en 60-procentig reduktion av invasiv bröstcancer och preinvasiv duktal cancer in situ, den tidigaste formen av bröstcancer, i exemestangruppen och färre precancerösa tillstånd sågs.

Tillägg av regional strålning av lymfnoder minskar återfall hos kvinnor med bröstcancer i tidigt stadium.

- Kvinnor med bröstcancer som spridit sig till lymfnoderna behandlas vanligen med bröstbevarande kirurgi och kirurgi för att ta bort lymfnoder under armarna följt av strålning av hela bröstet för att minska sannolikheten för återfall. Om cancer anses ha hög risk för återfall (som vid stor tumör eller spridning till mer än tre axillära lymfnoder) strålas vanligen hela regionen, det vill säga lymfnoderna under armen, över nyckelbenet och bakom sternum.

Men för kvinnor med en till tre positiva noder har fördelarna med tillägg av strålning varit oklar. En randomiserad fas III-studie visade att hos kvinnor med bröstcancer i tidigt stadium, med en till tre positiva lymfnoder (eller högrisk nodnegativ bröstcancer) reducerar tillägg av regional strålning canceråterfall både nära tumörlokaliseringen och i andra delar av kroppen.

Studien inkluderade 1 832 kvinnor där 85 procent hade en till tre positiva noder och en mindre del (10 procent) hade högrisk nodnegativ bröstcancer. Alla kvinnor hade behandlats med bröstbevarande kirurgi och adjuvant kemoterapi och hormonbehandling. Deltagarna randomiserades till antingen helbröststrålning (WBI) enbart eller WBI plus regional strålbehandling (RNI).

Efter fem år hade 90 procent av kvinnorna i RNI-gruppen inga återfall jämfört med 84 procent i WBI-gruppen. RNI-gruppen hade också en lägre grad av återfall nära tumörstället (3 procent jämfört med 6 procent) och en lägre frekvens av återfall i andra delar av kroppen (8 procent jämfört med 13 procent). Dessa resultat bör uppmuntra till diskussion med patienten om ett större strålfält för att minska återfallsrisken.

VIKTIGA FYND

Att rikta sig mot HER2 med kombina-

tionsbehandling mer effektivt än singelbehandling.

- Även om den monoklonala antikroppen Herceptin är effektiv för behandling av HER2-positiv bröstcancer är det ett signifikant antal tumörer som antingen inte svarar på behandlingen eller som blir resistenta. Under året har studier för att studera effekterna av att addera en eller flera HER2-hämmare till trastuzumab för att förbättra eller förlänga behandlingsrespons genomförts. Denna strategi visade sig effektiv i två studier 2011 och för närvarande utvärderar två större långtidsstudier, ALTTO (adjuvant lapatinib and/or trastuzumab treatment optimisation) och Neo-ALTTO, om denna metod förlänger överlevnaden när den ges efter kirurgi.

I fas II-studien CHER-LOB (chemotherapy, Herceptin and lapatinib in operable breast cancer) visade det sig att kvinnor med bröstcancer i stadium II eller III som fick kemoterapi före kirurgi svarade bättre på en kombination av trastuzumab och tyrosinkinashämmaren lapatinib (Tyverb) än på behandling med antingen lapatinib eller trastuzumab ensamt med kemoterapi. Man mätte fullständigt försvinnande av invasiv tumörvävnad i bröst och axillära lymfnoder hos de 121 patienterna. Kompletta patologiska respons uppnåddes hos 28 procent av de patienter som enbart fick trastuzumab, 32 procent av de som enbart fick lapatinib och 48 procent i kombinationsarmen.

I fas II-studien Neosphere (neoadjuvant study of pertuzumab and Herceptin in an early regimen evaluation) visades att en kombination av docetaxel med de monoklonala antikropparna pertuzumab och trastuzumab är mer effektivt mot HER2-positiv bröstcancer än kemoterapi med respektive antikropp enskilt.

I studien randomiserades 417 kvinnor med HER2-positiv bröstcancer i stadium II eller III i fyra armar för att testa effektiviteten hos de två HER2-antikropparna med eller utan docetaxel före kirurgi. Resultaten visade att behandling med pertuzumab, trastuzumab och docetaxel gav 46 procent komplett patologisk respons jämfört med 24 procent för pertuzumab och docetaxel, 29 procent för trastuzumab och docetaxel (standardterapi) och 18 procent för trastuzumab och pertuzumab.



EISAI INTRODUCERAR
HALAVEN®

EN NY VÄG TILL
FÖRLÄNGD
TOTAL ÖVERLEVNAD

Det första och enda cytostatikum som i monoterapi visat förlängd total överlevnad hos patienter med metastaserad bröstcancer, som erhållit flera tidigare behandlingar, jämfört med nuvarande behandlingsalternativ^{1,2}

Överlevnad är det viktigaste för kvinnor med metastaserad bröstcancer³



Halaven®
eribulin
EXTEND LIFE

Halaven® (eribulin), 0,44 mg/ml, injektionsvätska, lösning. L01XX41. Rx, EF.

Indikation: Halaven som monoterapi är indicerat för behandling av patienter med lokalt framskriden eller metastaserande bröstcancer som har progredierat efter åtminstone två kemoterapiregimer för avancerad sjukdom. Tidigare behandling ska ha inkluderat ett antracyklin- och ett taxanpreparat, utom i de fall då patienten inte var lämplig för dessa behandlingar.

Förpackningar: 2 ml x 1 injektionsflaska och 2 ml x 6 injektionsflaskor. Varje injektionsflaska à 2 ml innehåller 0,88 mg eribulin (som mesylat).

Dosering: Den rekommenderade dosen av eribulin som lösning färdig för användning är 1,23 mg/m² (motsvarande 1,4 mg/m² eribulinmesylat), som ska administreras intravenöst under 2 till 5 minuter dag 1 och 8 i varje 21-dagarscykel.

För fullständig information om dosering, kontraindikationer, varningar, försiktighet och biverkningar se www.fass.se.

Text baserad på produktresumén daterad: 2011-03-17

Referenser

1. Cortes J et al. *Lancet* 2011; 377: 914–23

2. Jassem J et al. *Eur J Cancer* 2009;45:2749–58

3. Sheik-Yousouf A et al. Poster 63. *Eur J Cancer Suppl* 2010;8(3):77

Eisai AB | Svärdvägen 3A | 182 33 Danderyd
Tel. 08-501 01 600
nordic_medinfo@eisai.net
www.eisai.se

ERIBULIN-EJ20501

PARP-hämmarstudie visade inte förbättrad överlevnad vid metastaserad trippelnegativ bröstcancer.

• En större fas-III studie med gemcitabin och karboplatin tillsammans med iniparib vid trippelnegativ bröstcancer visade ingen förlängd överlevnad. I studien behandlades 519 kvinnor med vid trippelnegativ bröstcancer i stadium IV med antingen gemcitabin/karboplatin eller gemcitabin/karboplatin/iniparib. Resultaten visade ingen skillnad vid tillägg av iniparib. Detta understryker behovet av att genomföra noggrant kontrollerade studier för att klarlägga resultat från tidiga studier. Mer forskning krävs för att förstå hur PARP-hämmare kan användas vid denna form av cancer och för att identifiera de undergrupper som troligast har nytta av behandlingen.

CNS-tumörer

Förra året visade en studie att en gen som möjligen kan användas som prognostisk biomarkör i nyligen diagnostiserat glioblastom och en annan studie presenterade bevis för prediktivt värde av fyra biomarkörer för glioblastom. En tredje studie visade vikten av avsaknaden av en bestämd gen för utveckling av glioblastom och som potentiellt mål för ett läkemedel. Till sist identifierade forskarna en mängd genetiska förändringar i en hjärntumör som drabbar barn och som kan leda fram till läkemedelsutveckling och behandling.

VIKTIGA FYND

Studie visar att en genetisk biomarkör förutsäger överlevnad vid glioblastom.

• Glioblastom är den vanligaste och dödligaste formen av hjärntumör. För patienter med nypupptäckt tumör är prognosen dålig och överlevnaden normalt kortare än sex månader utan behandling. Efter kirurgi växer tumörerna ofta snabbt och standardbehandling med strålning och kemoterapi förlänger medianöverlevnaden till cirka 18 månader.

Det har varit svårt att förutse vilka patienter som får positiva resultat efter strålbehandling och adjuvant kemoterapi med temozolomid. Några studier har indikerat att patienter med en hypermetylerad MGMT-gen (metyl-gua-

nin-metyl-transferas), har bättre överlevnad och att intensiv temozolomidbehandling kan minska nivåerna av MGMT-enzym i blodet och kanske i tumören. MGMT-enzymet är en viktig faktor när det gäller resistens mot kemoterapi vid glioblastom.

Fas III-studien RTOG 0525 visade dock att intensiv temozolomidbehandling med normal strålbehandling inte var signifikant bättre än standarddos. Man fann däremot att MGMT-status kunde förutsäga total överlevnad, vilket bekräftar ett prognostiskt värde av MGMT-genen. De patienter som hade hypermetylerad MGMT överlevde längre än övriga (21 månader jämfört med 14 månader).

Avsaknad av gen kopplar till sämre överlevnad vid glioblastom.

• Studier har visat att nästan alla glioblastom har förändringar i EGFR-genen inklusive överaktiva EGFR-protein eller mutationer i själva genen. Ändå har inte målriktad behandling mot denna signalväg varit effektiv. En ny studie visade att deletion av NFKBIA, en gen som hämmar EGFR-signalvägen, också påverkar tumörbildning, ökar resistensen mot kemoterapi och försämrar överlevnaden. Detta kan vara ett annat mål för behandling. Man fann att patienter med antingen NFKBIA eller EGFR-avvikelse hade signifikant kortare överlevnad, trots behandling, jämfört med patienter vilkas tumörer saknade defekter.

Tidigare har det visats att glioblastom med lågt NFKBIA-uttryck är resistent mot kemoterapi med temozolomid. I den nu genomförda studien analyserades 790 tumörprover från patienter mellan 1989 och 2009, vilka jämfördes med resultaten för 570 nuvarande patienter med glioblastom. Man fann NFKBIA-deletioner i en hög andel av proverna (25 procent), bekräftade tidigare rön om EGFR och identifierade förändringar i cirka en tredjedel av proverna.

Detta är den första studie där man funnit defekt NFKBIA som en orsak till glioblastom. Författarna menar att detta potentiellt kan förbättra möjligheterna att förutsäga en patients prognos och kan spela roll för att välja den effektivaste behandlingen.

Molekylär karaktärisering av medulloblastom avslöjar nya mutationer och kan leda till individualiserad behandling.

• Hjärntumörer är den vanligaste orsaken till att barn dör av cancer. Medulloblastom är den vanligaste hjärntumören hos barn och svarar för så många som 25 procent av tumörerna. Även om cirka två tredjedelar av patienterna kan bli effektivt behandlade kan de behandlingar som används (inklusive strålbehandling) ha långtidseffekter på inlärning och kognition.

I en ny studie har man karaktäriserat de vanligaste genetiska förändringarna vid medulloblastom. Det är första gången det sker för en solid barntumör. Studien hittade mutationer i två dominerande gener (MLL2 och MLL3) som troligen är involverade i cancerutvecklingen. Man fann också att medulloblastom totalt sett hade färre mutationer än andra solida tumörer.

Resultaten kommer troligen att leda till utveckling av läkemedel som verkar mot dessa nyckelgener. Så småningom kan de kanske även leda till individualisering av behandlingen baserat på den genetiska profilen på patientens tumör.

GI-cancer

Under förra året har forskare visat nya resultat som stärker bevisen för utökad användning av en nyckelsubstans vid GIST. Den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA har dessutom godkänt tre nya läkemedel som förlänger överlevnaden vid GI-cancer varav två för lokalt avancerad och metastaserad neuroendokrin pankreascancer och en för avancerad ventrikelcancer.

GENOMBROT

Tre års imatinibbehandling förbättrar överlevnaden vid högrisk GIST.

• Användningen av kinashämmaren imatinib (Glivec) har förbättrat överlevnaden för GIST-patienter väsentligt. Även om det finns bevis för att behandling med imatinib i ett år efter kirurgi minskar sannolikheten för återfall har det diskuterats om ett år är den effektivaste behandlingens längd.

Nu finns svaret efter resultat från en fas III-studie som visade att tre års ima-

tinibbehandling efter kirurgi vid högrisk GIST signifikant minskade både total och återfallsfri överlevnad jämfört med ett års behandling. 400 patienter med hög risk för återfall fick antingen ett eller tre års behandling med imatinib efter kirurgi. Efter i median 54 månader visade det sig att den femåriga återfallsfria överlevnaden var högre i treårsgruppen (66 procent) jämfört med i ettårsgruppen (48 procent). Den totala överlevnaden var också högre i treårsgruppen (92 procent jämfört med 82 procent).

VIKTIGA FYND

Trastuzumab godkänt för metastaserad ventrikeltcancer.

- Sent år 2010 godkändes Herceptin av FDA för behandling av ventrikeltcancer i kombination med cisplatin och antingen kapecitabin eller fluorouracil, för patienter vars tumörer uttrycker höga nivåer av HER2. Godkännandet baserades på resultaten från fas III-studien ToGA (trastuzumab för gastric cancer) på 594 patienter som fick antingen kemoterapi ensamt eller i kombination med Herceptin. Patienter som fick trastuzumab och kemoterapi levde i median längre (14 månader jämfört med 11 månader) än de som enbart fick kemo. ToGA är den första studie som visat överlevnad över ett år för denna patientgrupp.

Sunitinib (Sutent) och everolimus (Afinitor), godkända för ovanliga typer av pankreascancer.

- FDA godkände i maj sunitinib och everolimus för behandling av avancerad neuroendokrin pankreascancer som inte kan opereras eller som metastaserat till andra delar av kroppen. Båda visade sig mer än fördubbla tiden till progress jämfört med placebo. Detta ökar behandlingsalternativen, som tidigare endast bestått av interferon och kemoterapi.

Everolimus angriper en viktig signalmolekyl i cancerceller kallad mammalian target of rapamycin (mTOR). Godkännandet baserades på en studie på 410 patienter med metastaserad eller lokalt avancerad sjukdom som fick antingen everolimus eller placebo. Patienterna som fick everolimus levde mer än dubbelt så länge, i median 11 månaders progressionsfri överlevnad, jämfört med placebogruppens 5 månader.

Sunitinib hämmar VEGF-receptorn (VEGFR). Godkännandet baserades på data från en studie på 171 patienter med metastaserad eller lokalt avancerad neuroendokrin pankreastumör som fick sunitinib eller placebo. Patienterna som fick sunitinib levde mer än dubbelt så länge utan progression, i median 11 månaders progressionsfri överlevnad, jämfört med placebogruppens 5 månader.

Urogenital cancer

Under 2011 godkände FDA ett nytt läkemedel som förlänger överlevnaden med 4 månader hos patienter med avancerad hormonrefraktär prostatacancer. Dessutom har en ny substans som angriper signalvägar visat klinisk effekt vid såväl metastaserad hormonrefraktär prostatacancer som vid flera andra cancerformer, som exempelvis lever- och ovarialcancer och melanom, samtidigt som den uppvisar förbättringar av skelettsmärta.

En stor studie rapporterade viktiga slutsatser för val av andra linjens behandling vid metastatisk njurcancer. Slutligen blev ett läkemedel som förhindrar eller fördröjer skelettrelaterade händelser hos patienter med avancerade cancerrelaterade benmetastaser godkänt för behandling vid prostatacancer.

GENOMBROT

Abirateronacetat (Zytiga) godkänt för patienter med avancerad hormonrefraktär prostatacancer.

- I april 2011 godkände FDA abirateronacetat i kombination med prednison för behandling av kastrationsresistent prostatacancer hos patienter som tidigare behandlats med docetaxel. Abirateron blockerar produktionen av manligt könshormon. Prostatacancer betraktas som hormonresistent när de läkemedel eller den operation som används för att minska testosteronproduktionen eller blockera dess effekt inte längre fungerar och canceren fortsätter att växa. Hormonrefraktär (eller kastrationsresistent) prostatacancer har varit extremt svårbehandlad. Detta läkemedel kommer att hjälpa många patienter som till nyligen hade väldigt få alternativ.

Godkännandet baserades på en studie med 1 195 patienter som fick antingen

abirateron i kombination med prednison eller placebo med prednison. Patienterna som fick abirateron-prednisonkombinationen hade en median total överlevnad på 15 månader jämfört med 11 månader för placebokombinationen. Säkerhetsprofilen för detta orala läkemedel var utmärkt.

Endast ett annat läkemedel, kabazitaxel (Jevtana), en intravenös kemoterapi med hög grad av biverkningar har tidigare visat förlängd överlevnad för patienter som inte längre svarar på docetaxel.

VIKTIGA FYND

Cabozantinib visar klinisk aktivitet mot prostatacancer och tillbakabildar benmetastaser och minskar smärta.

- En fas II-studie visade att cabozantinib, som stoppar MET och VEGFR2 (proteinkinas involverade i utveckling och progression av prostatacancer), tillbakabildade eller minskade tumörtillväxten hos patienter med avancerad prostatacancer. Studien var designad så att de som hade partiell respons behandlades i tolv veckor, de som hade stabil sjukdom fick antingen cabozantinib eller placebo och de med progressiv sjukdom togs bort ut studien.

Av 168 inkluderade patienter var 100 evaluerbara med progressiv metastaserad hormonrefraktär prostatacancer. Totalt sett var svarsfrekvensen (partiell respons eller stabil sjukdom) efter 12 veckor 71 procent för patienter behandlade med cabozantinib. Tumören krympte hos 84 procent. Den objektiva svarsfrekvensen (partiell minskning och komplett försvinnande av tumören) efter 12 veckor var 5 procent.

Forskarna rapporterade även att 56 av patienterna (86 procent) med benmetastaser blev partiellt eller helt botade enligt skelettscintigrafi och att de fick en signifikant smärtlindring. Bland de 28 patienter som krävde morfinbehandling vid början av studien rapporterade 64 procent förbättrad smärtlindring och 46 procent hade antingen minskat eller slutat med morfin.

Tidig studie visar att cabozantinib har signifikant effekt på melanom och flera andra avancerade cancerformer.

- En fas II-studie visade att behandling med cabozantinib resulterade i antingen minskad tumör eller minskad tumörtill-

växt hos patienter med olika typer av avancerad cancer. Cabozantinib är aktiv mot MET, VEGFR2, RET och KIT, en grupp proteinkinaser som är involverade i utvecklingen och progression av många cancerformer. Cabozantinib var särskilt aktivt vid avancerad prostata-, ovarial- och levercancer, som ofta är resistent mot tillgängliga terapier, liksom vid vissa former av melanom. Man visade också total eller partiell respons på benmetastaser hos patienter med prostata- och bröstcancer.

Studien var utformad som en diskontinuerlig studie där alla patienter fick cabozantinib i 12 veckor. Därefter fick de som svarade på behandlingen fortsatt cabozantinib. Patienter som hade stabil sjukdom fick slumpmässigt antingen cabozantinib eller placebo och patienter med progressiv sjukdom exkluderades från studien. Denna nya typ av design medför en snabbare utvärdering av den sjukdomsstabiliserande effekten av substanser som cabozantinib jämfört med den traditionella modellen där man slumpvis ger alla patienter antingen experimentdrogen eller placebo.

Efter de 12 första veckornas behandling kunde 398 av 483 patienter med nio olika typer av cancer utvärderas. Svansfrekvensen (procent av patienterna med mätbar tumörminskning) var 9 procent (34 av 398 patienter). Den totala sjukdomskontrollfrekvensen uppgick till 54 procent (264 av 483 patienter). Den högsta nivån (partiell respons eller stabil sjukdom) efter 12 veckor (före randomisering) var 76 procent för levercancer (22 av 29 patienter), 71 procent för prostatacancer (71 av 100 patienter) och 58 procent för ovarialcancer (32 av 51 patienter).

Av de 65 patienterna med melanom som kunde utvärderas efter 12 veckor visade 60 procent någon tumörminskning med en sjukdomskontrollfrekvens på 47 procent. Cabozantinib verkar vara den första substansen med signifikant tumöraktivitet vid prostata och andra cancerformer, utvärderat med skelettscintigrafi, liksom vid behandling av okulär-melanom. Carbozantinib är vidare aktiv vid flera subtyper av melanom, till skillnad från den målriktade substansen vemurafenib som är effektiv endast hos melanompatienter med mutation i BRAF-genen.

Studie identifierar den mest effektiva behandlingen i andra linjen för avancerad njurcancer.

- Metastaserad njurcellscancer är extremt svårbehandlad och färre än 10 procent av patienterna lever mer än fem år efter diagnos. Även om det finns ett flertal godkända behandlingar har det debatterats vilket läkemedel man först ska använda i andra linjen.

En ny studie – den första fas III-studien för en andra linjens behandling vid metastaserad sjukdom – visade att axitinib, som hämmar VEGFR, hjälpte patienter med metastaserad njurcellcancer att leva signifikant längre utan att deras sjukdom blev värre jämfört med den liknande målriktade substansen sorafenib. 723 patienter som genomgått initial behandling fick antingen axitinib eller sorafenib i andra linjen.

Patienterna som fick axitinib levde längre utan sjukdomsprogress (median 7 månader) jämfört med de som fick sorafenib (median 5 månader). 19 procent av patienterna som fick axitinib hade någon tumörminskning jämfört med bara 9 procent för de som fick sorafenib.

Denosumab godkänd för att förhindra cancerrelaterade skelettproblem hos patienter med prostata och andra avancerade cancrar.

- FDA godkände denosumab i slutet av 2010 för att förebygga skelettrelaterade händelser hos patienter med prostata-, bröst- och andra cancrar som metastaserat och skadat benvävnad. Denosumab är en monoklonal antikropp som riktar mot ett protein som är involverat i cancerrelaterad bendestruktion. Den är ett av tre läkemedel som är godkänt av FDA för skelettrelaterade händelser. För män med prostatacancer var mediantiden till en skelettrelaterad händelse 21 månader med denosumab jämfört med 17 månader med zoledronsyra.

Gynekologisk cancer

År 2011 förde med sig flera framsteg inom ovarialcancer. Till exempel nya framgångar med att identifiera genetiska faktorerna bakom sjukdomen och behandlingar kopplade till det. Data rapporterades för två målriktade substanser: bevacizumab och olaparib. Två

studier med dessa läkemedel rapporterade data från en relativt ny typ av underhållsbehandling given efter standard kemoterapi. Från Cancer Genome Atlas-projektet presenterades nya insikter i hur ovarialcancer celler fungerar, vilket kommer att hjälpa forskningen framåt.

GENOMBROT

Bevacizumab (Avastin) fördröjer cancerprogress vid återfall av ovarial-, peritoneal- och äggledarcancer.

- Ovarialcancer är svårbehandlad eftersom den ofta diagnostiseras i sent stadium och för att den trots kirurgi och kemoterapi ofta återkommer. Nu har resultat från en studie visat att kvinnor som fick en kombination av bevacizumab och platinabaserad kemoterapi levde signifikant längre utan progress jämfört med de som fick standard kemoterapi enbart. Genom att förlänga tiden till progress utan tillägg av kemoterapi visar dessa resultat att ovarialcancer i högre grad kan behandlas som en kronisk sjukdom med bevacizumab som underhållsbehandling.

I fas III-studien OCEANS behandlades 484 patienter med antingen bevacizumab och kemoterapi (karboplatin och gemcitabin) eller placebo och samma kemoterapi. Bevacizumab eller placebo gavs som underhållsbehandling efter att kemoterapi satts ut, fram till progress.

Efter en medianuppföljning på 24 månader var median progressionsfri överlevnad 12 månader för patienter i bevacizumabgruppen jämfört med 8 månader för de som fått enbart kemoterapi. Det motsvarar 52 procents reduktion av risken för progress. Dessutom uppvisade 79 procent av kvinnorna i bevacizumabgruppen en signifikant tumörminskning jämfört med 57 procent i kemogruppen. Minskningen höll också i sig längre tid (10 månader jämfört med 7 månader).

Nästa steg blir att utvärdera bevacizumab tillsammans med till exempel PARP-hämmare för de patienter där kemoterapi inte längre fungerar.

Bevacizumab förlänger progressionsfri överlevnad för vissa patienter med nydiagnostiserad ovarialcancer.

- Interimsdata från ICON7-studien (the seventh international collaborative ovarian neoplasm), en stor fas III-studie på

1 528 kvinnor med nydiagnostiserad ovarialcancer, visade att 12 månaders tillägg av bevacizumab till standard kemoterapi kan ge en överlevnadsvinst särskilt för de med en mer aggressiv sjukdom. En interimanalys av total överlevnad visade att det var färre dödsfall i bevacizumabgruppen (178 jämfört med 200). Detta motsvarar 15 procents reduktion av risken att dö, vilket inte var signifikant.

Men, vid subgruppsanalys framkom det att för patienter med högst risk var det en signifikant fördel för bevacizumabgruppen. För kvinnor med ovarialcancer i stadium III vars tumörer var större än 1 cm efter kirurgi och för alla patienter med stadium IV var risken för död 36 procent lägre i bevacizumabgruppen (79 jämfört med 109)

VIKTIGA FYND

Cancer Genome Atlas-projektet har presenterat molekyllära detaljer och potentiella mål för ovarialcancer.

- Majoriteten av dödsfallen i ovarialcancer (cirka 70 procent) inträffar för patienter som är diagnostiserade med avancerad höggradig cancer eller serösa adenokarcinom. Även om kirurgi och kemoterapi kan vara effektivt får de flesta patienterna återfall. Den totala femårsöverlevnaden är cirka 31 procent.

Ett stort hinder i forskningen har varit det faktum att generna som är involverade vid höggradiga serösa tumörer tenderar att vara mer komplexa än vid många andra cancerformer. Nu har man visat att nästan alla tumörer, 96 procent, har mutationer i TP53-genen och 22 procent har BRCA-mutationer. Dessutom har cirka 50 procent av tumörerna defekter i DNA-reparationsmekanismen. Dessa upptäckter förstärker den lovande forskningen kring PARP-hämmare.

Randomiserad studie visar att underhållsbehandling med PARP-hämmare kan spela en viktig roll för återfall vid ovarialcancer.

- Tumörer hos upp till hälften av kvinnor med höggradig serös ovarialcancer kan ha skadat DNA-reparationsfunktion, vilket gör dem mer mottagliga för behandling med PARP-hämmare. 265 kvinnor behandlades med antingen olaparib eller placebo efter standard kemoterapi. Den progressionsfria överlevna-

den var signifikant längre i gruppen som fått olaparib jämfört med placebo (median 8 månader jämfört med 5 månader)

Ett flertal PARP-hämmare testas för närvarande i fas I och II och större studier pågår. Tidigare studier har visat att patienter med avvikande BRCA-gener troligen är de som har störst nytta av PARP-hämmare. Om dessa resultat bekräftas kan olaparib bli en viktig behandlingsmöjlighet för kvinnor med avancerad eller högrisk ovarialcancer.

Lungcancer

Viktiga studier det senaste året fokuserade på screening för att öka tidig upptäckt, nya individualiserade behandlingar som riktar sig mot specifika lungcancer-mutationer och långsiktig underhållsbehandling för att öka överlevnaden vid avancerad sjukdom.

GENOMBROT

Stor studie visar att lågdos CT-skanning minskar antalet dödsfall i lungcancer.

- En studie där mer än 50 000 storrökare, tidigare och nuvarande, ingick visade att årlig lågdos CT-skanning minskar antalet dödsfall med 20 procent jämfört med årlig lungröntgen. I studien randomiserades 53 454 personer mellan 55 och 74 år som hade rökt ett paket/dag i 30 år till antingen tre årliga undersökningar med lågdos CT eller envägs lungröntgen, och de observerades i median i 6,5 år. Efter 8 år bröts studien på grund av en klar fördel för CT-gruppen.

Andelen positiva screeningar var 24 procent i CT-gruppen och 7 procent i röntgengruppen efter tre undersökningar. Andelen falskt positiva resultat var höga i båda grupperna (cirka 95 procent) troligen beroende på kroniska inflammationer kopplade till rökning, vilket visar på ett stort behov att välja ut rätt patienter för screening. Totalt upptäcktes 1 060 cancerfall i CT-gruppen och 941 i röntgengruppen och 356 respektive 443 dödsfall på grund av lungcancer. Detta är den första studie som visat en minskning av antalet dödsfall i lungcancer med screening.

FDA godkände en målriktad behandling för en ovanlig typ av lungcancer.

- Crizotinib (Xalkori) godkändes för patienter med icke småcellig lungcancer med förändringar i ALK-genen. Godkännandet baserades på två studier. I en fas II-studie på 136 patienter uppvisade 50 procent av patienterna en komplett eller partiell tumörminskning. Resultatet kvarstod i median i 10 månader.

I den andra studien behandlades 119 patienter med crizotinib. 61 procent visade en objektiv respons som varade i median 12 månader. Fas II-studierna byggde på en fas I-studie där mer än 90 procent av patienterna svarade på crizotinib (tumörerna antingen krympte eller slutade växa). I en uppföljningsstudie fann man att av de som fick crizotinib var 77 procent fortfarande i livet efter 1 år och 64 procent efter 2 år. Bland patienter som inte fick crizotinib var överlevnaden 73 procent och 33 procent.

VIKTIGA FYND

Förbättrade behandlingsresultat genom att matcha mutationer med terapi.

- I en prospektiv studie har Lung Cancer Mutation Consortium (LCMC) hittat minst en av tio kända genetiska mutationer hos nära två tredjedelar av patienter med adenokarcinom. Mer än 1 000 patienter med avancerad lungcancer (stadium IIIB/IV) inkluderades för att testa lungtumörer mot 10 mutationer, bland annat KRAS, EGFR, HER2, BRAF, PIK3CA, AKT1, MEK1 och NRAS, samt för rearrangemang i ALK och amplifikation i MET. Många av dessa genmutationer kan nås med målriktade läkemedel som är godkända för behandling av lung- eller andra former av cancer och vissa av substanser som befinner sig i kliniska prövningar. Till exempel kan crizotinib (Xalkori) användas för patienter som bär på förändringar i ALK-genen.

Tillägg med pemetrexed förlänger överlevnaden för patienter med avancerad lungcancer.

- Även om kombination av de två kemoterapierna cisplatin och pemetrexed ofta är effektiv för att få patienter med icke småcellig lungcancer i remission tappar den till slut sin effektivitet. En fas III-studie visade att underhållsbehandling med pemetrexed minskade risken för progression hos patienter som också fick

pemetrexed som en del i den initiala behandlingen jämfört med placebo eller bästa livsuppehållande behandling.

Detta är den första större studie som visar att underhållsbehandling med samma drog som använts vid den initiala behandlingen kan förbättra utgången. 939 patienter fick som standardbehandling fyra kurer pemetrexed och cisplatin i första linjen. Av dessa fick de 539 patienter vars cancer inte progredierade antingen underhållsbehandling med pemetrexed och bästa underhållsbehandling (n = 359) eller placebo och bästa underhållsbehandling (n = 180) fram till progress.

Pemetrexed resulterade i 38 procents reduktion av risken för progression. Median progressionsfri överlevnad var 4 månader för de som fick pemetrexed jämfört med 3 månader i placebogrupper. Studien fortsätter för att observera om det är någon skillnad i överlevnad.

Melanom

År 2011 har data rapporterats om den första molekyllärt riktade substansen någonsin för att förbättra överlevnaden vid avancerat melanom, vilket ledde till godkännande kort därefter. En andra studie rapporterade fortsatt positiva resultat för immunterapi, vilket kommer att få stor betydelse. Slutligen visade en studie i tidig fas lovande resultat vid kombinationsbehandling med riktade terapier mot avancerat melanom.

GENOMBROTT

Fas III-studie visar att BRAF-hämmare förbättrar överlevnaden vid avancerat melanom, vilket ledde till godkännande av FDA.

- Vemurafenib (Zelboraf), som riktar sig på en vanlig mutation vid melanom, förbättrade den totala överlevnaden jämfört med dakarbazin och kan komma att bli ny standardbehandling för patienter som har V600E BRAF-mutation. Ungefär hälften av patienterna har denna mutation. 675 tidigare obehandlade patienter med inoperabelt metastaserat malignt melanom stadium IIIC eller stadium IV som hade V600E BRAF-mutation fick antingen vemurafenib eller standardbehandling med dakarbazin.

Resultatet visade att 48 procent av patienterna som fick vemurafenib uppvisade tumörminskning jämfört med 5 procent i dakarbazingruppen. Risken för sjukdomsprogress minskade med 74 procent. De som fick vemurafenib hade en total överlevnad på 84 procent efter 6 månader jämfört med 64 procent i dakarbazingruppen.

Planer finns att närmast testa vemurafenib i kombination med den monoklonala antikroppen ipilimumab (Yervoy).

Ipilimumab plus kemoterapi i första linjen förbättrar överlevnaden vid metastaserat melanom.

- Resultat från en fas III-studie visade att ipilimumab i kombination med dakarbazin förbättrade överlevnaden jämfört med dakarbazin enbart. 502 patienter behandlades och den totala överlevnaden var 47 procent efter 1 år för kombinationen jämfört med 36 procent för dakarbazin, och efter 3 år 21 procent för kombinationen jämfört med 12 procent för dakarbazin. Medianöverlevnaden var också högre för kombinationsgruppen (11 månader jämfört med 9 månader).

VIKTIGA FYND

Kombination av orala målriktade terapier visar tidig antitumöraktivitet vid avancerat melanom.

- En fas I-studie visade att en kombination av två orala behandlingar, en MEK-hämmare och en BRAF-hämmare, verkar ha substantiell antitumöraktivitet hos patienter med avancerat melanom. Studieresultaten är viktiga då de visar en lovande synergistisk effekt för två terapier som riktar sig mot vanliga genetiska avvikelser vid avancerat melanom. 43 patienter ingick och av 16 som kunde utvärderas visade 13 partiell tumörminskning och 3 ingen extra tumörtillväxt. Total repons var 81 procent. Studien visar att inriktning på både BRAF-proteinet (som med vemurafenib) och ett annat protein i samma signalväg (MEK) kan förbättra resultatet för patienterna.

Sarkom

Det finns fler än 70 olika typer av sarkom och mer än 50 subtyper av mjukdelssarkom. Dessa behandlas vanligen med kirurgi, kemoterapi och strålbe-

handling. Under 2011 har signifikanta framsteg gjorts när det gäller användning av målriktade substanser som riktar sig mot biologiska signalvägar som är inblandade vid sarkomutveckling och progress.

En randomiserad studie visade på en effektiv behandling för metastaserat mjukdelssarkom som progredierat trots standardbehandling. En annan studie visade att ett läkemedel som blockerar aktiviteten hos ett viktigt celltillväxtfrämjande protein förbättrade progressionsfri överlevnad för olika typer av avancerade mjukdelssarkom.

VIKTIGA FYND

Andra linjens behandling med anti-angiogena pazopanib förbättrar progressionsfri överlevnad vid mjukdelssarkom.

- Pazopanib (Votrient) som är godkänd av FDA för avancerad njurcancer blockerar signalvägar som är associerade med tumörtillväxt och blodkärlsbildning. En fas III-studie visade att pazopanib signifikant förlängde den progressionsfria överlevnaden för patienter vars sjukdom avancerade trots tidigare behandling. I PALETTE-studien (pazopanib explored in soft-tissue sarcoma) behandlades 369 patienter med antingen pazopanib eller placebo.

Patienterna observerades i median i 15 månader. Median progressionsfri överlevnad var 5 månader i pazopanibgruppen och 2 månader i placebogrupper. Total överlevnad var något längre i pazopanibgruppen, dock inte signifikant. Resultaten är viktiga då pazopanib visat lovande klinisk aktivitet som andra linjens behandling av en svårbehandlad sjukdom.

Angiogenessubstansen brivanib fördröjer sjukdomsprogress vid avancerat mjukdelssarkom.

- En fas II-studie visade att singelbehandling med brivanib signifikant förbättrade progressionsfri överlevnad jämfört med placebo. Brivanib blockerar två signalvägar i stället för bara en (VEGF och fibroblast-tillväxtfaktor). Patienter med inoperabelt mjukdelssarkom och inga andra behandlingsalternativ fick brivanib i 12 veckor.

Studiedesignen var en diskontinuerlig studie där de som uppvisade partiell re-

VID RECIDIV eller efter första progression

Ge din patient **TID!**

HORMONAL CARE BY

AstraZeneca

151 85 Södertälje tel: 08-553 260 00

FASLODEX™ 500_{mg}
fulvestrant

Faslodex 500 mg förlänger tid till progress.*
Mediantid till progress 6,5 månader.¹

*Förlänger tid till progress jämfört med 250 mg (HR 0,8, p-value 0,006).

Ref 1. Di Leo A et al. J Clin Oncol 2010; 28(30):4594-600.

FASLODEX™ (fulvestrant) Rx, EF. Antiöstrogen, 500 mg (2 x 250 mg)/2 x 5 ml injektionsvätska. Indikation: Behandling av postmenopausala kvinnor med östrogenreceptorpositiv lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer vid återfall under eller efter adjuvant antiöstrogenbehandling eller vid sjukdomsprogression under behandling med antiöstrogen. Senaste översyn av Produktresumén 2010-10-26. För övrig information se www.fass.se.

spons stod kvar på läkemedel, de med stabil sjukdom fick antingen brivanib eller placebo och patienter med progressiv sjukdom exkluderades ur studien. Av de 251 patienter som enrollerades fick 76 antingen brivanib eller placebo efter de initiala 12 veckorna.

Patienterna som fick brivanib efter vecka 12 levde i median 3 månader utan progression jämfört med 1 månad i placebogruppen. Hos de 76 patienterna var den totala sjukdomskontrollen (en kombination av komplett tumörförsvinnande, partiell tumörminskning och stabil sjukdom) 30 procent. Resultaten visar på en ny behandlingsmöjlighet för en grupp patienter som historiskt varit svåra att behandla.

Barncancer

Två studier förändrade behandlingen av två typer av barncancer. I den ena fann man att en ny kombination av kemoterapi använd före stamcellstransplantation vid aggressiva neuroblastom signifikant förbättrade överlevnaden. I den andra visades att en ny högre dos kemoterapi signifikant förbättrade antalet botade barn med ALL.

GENOMBROT

Ny högdos kemoterapi förbättrar överlevnaden vid svårbehandlat neuroblastom.

- Cirka 40 procent av patienterna med neuroblastom anses ha hög risk vilket innebär att de troligen återkommer eller progredierar oavsett terapi. Fas III-studien HR-NLB1 (high-risk neuroblastoma-1) på 563 barn visade att en ny kombination av kemoterapi gav mycket bra resultat.

I studien fick patienterna antingen busulfan och melfalan eller standardbehandling med karboplatin, etoposid och melfalan (CEM) efter 3 år var den händelsefria överlevnaden 49 procent för patienterna i busulfan-melfalangruppen jämfört med 33 procent i CEM-gruppen. Total överlevnad var 60 procent i kombinationsgruppen jämfört med 48 procent i CEM-gruppen. Busulfan-melfalangruppen hade också lägre grad av återfall (47 procent jämfört med 60 procent). Studien stoppades på grund av dessa starka resultat och alla fick busulfan-melfalanbehandling.

Ny kemoterapiregim förbättrar händelsefri överlevnad för barn och unga vuxna med ALL.

- I många år har standardbehandlingen bestått av metotrexat i stigande dos följt av asparaginas. Men den mest effektiva doseringen har inte kunnat fastslås och återfall har fortsatt varit ett problem. Fas III-studien från Children's Oncology Group med nästan 2 500 barn och unga vuxna med ALL visade att metotrexat i stora enhetliga doser, i stället för gradvis

ökande, var mer effektivt för att förhindra återfall och förlänga överlevnad.

Patienterna, 30 år och yngre, delades in i två grupper. Efter initial kemoterapi för att få sjukdomen i remission behandlades ena gruppen med standard gradvis ökande doser metotrexat plus asparaginas och i den andra gruppen högdos metotrexat i doser 50 gånger startdosen i den eskalerande regimen.

Vid en planerad interimanalys var den händelsefria överlevnaden för patienterna i högdosgruppen 82 procent jämfört med 75 procent i standardregimsgruppen. Det var signifikant färre benmärgs- och CNS-återfall i högdosgruppen. Med dessa resultat som grund är standardterapi för patienter med högrisk ALL nu högdos metotrexat i stället för lågdos vid underhållsbehandling.

För dig som vill läsa hela rapporten kan den laddas hem via länk:

<http://jco.ascopubs.org/content/early/2011/12/05/JCO.2011.40.1919.full.pdf+html>

PATRIK GUSTAVSSON, CHEFREDAKTÖR





Förlängd överlevnad
genom underhållsbehandling
med ALIMTA

NY INDIKATION

**PARAMOUNT-studien visar att
ALIMTA/cisplatin som första linjens
behandling följt av ALIMTA
underhållsbehandling förlänger
överlevnaden med 2,8 månader.**

HR = 0,78, 95% KI: 0,61-0,98, p=0,034

I PARAMOUNT-studien jämfördes effekt och säkerhet av fortsatt underhållsbehandling med ALIMTA (n=359) med placebo (n=180) hos patienter som inte progredierat efter 4 cykler med ALIMTA/cisplatin.¹

1) ALIMTA SPC

Alimta® 100 mg, 500 mg, pulver till koncentrat infusionsvätska, lösning (pemetrexed). ATC-kod: L01BA04. Indikationer: Malignt pleuramesoteliom. ALIMTA används i kombination med cisplatin för behandling av kemoterapinaiva patienter med icke-resektabelt, malignt pleuramesoteliom. **Icke-småcellig lungcancer.** ALIMTA används i kombination med cisplatin som initial behandling av kemoterapinaiva patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer av annan histologi än den dominerande skivepitelcellstypen. ALIMTA används som monoterapi vid underhållsbehandling av lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer av annan histologi än dominerande skivepitelcellstyp hos patienter vars sjukdom inte progredierat. Behandlingen ska påbörjas omedelbart efter platinabaserad kemoterapi. ALIMTA används som monoterapi efter tidigare kemoterapi för behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer av annan histologi än dominerande skivepitelcellstyp. **Kontraindikationer:** Samtidig vaccination mot gula febern. **Datum för översyn av produktresumén:** 20111024. **För ytterligare information och priser se www.fass.se.** Rx, ej F

CTOS 2011, CHICAGO

Samlande möte för sarkomintresserade

CTOS är ett årligen återkommande möte för sarkomintresserade. Mötet samlar förutom onkologer och kirurger även ortopedier, radiologer, sjuksköterskor och branschfolk från läkemedelsindustrin. Mjukdelssarkom, aggressiv fibromatos, lymfkörtelmetastasering, GIST och osteogent sarkom var några av de maligniteter som behandlades i presentationerna i år. Överläkare **Elisabet Lidbrink** var där och refererar här ett urval av presentationerna.



*"Retroperitoneala
mjukdelssarkom är ett
stort kliniskt problem
och någon annan ku-
rativ terapi än kirur-
gi finns inte."*

I slutet av oktober samlades sarkomin-
tresserade för ett gemensamt möte i
Chicago. Mötet berörde både kirur-
giska och onkologiska aspekter och ny-
heter avseende sarkomsjukdomarna. Jag
hade förmånen att delta i mötet (med
stöd av min arbetsgivare och Swedish

Orphan) och rapporterar här selektivt
det jag tyckte var mest intressant.

Chicago är en trevlig stad och mötet
hölls centralt i staden vilket gav goda
möjligheter till trevliga promenader i
pauserna. Vädret var omväxlande – ena
dagen regnstorm och nästa dag blå him-

mel och sol, det vill säga typiskt Chica-
goväder!

MJUKDELSSARKOM

- Föreläsarna kom från alla håll i vär-
lden och **Shintaro Iwata**, Medical Uni-
versity, Tokyo, Japan, inledde med ett
föredrag om vikten att operera radikalt.
Han hade under en sextonårsperiod ut-
värderat ett material på 85 patienter
med malignt fibröst histiocytom (MFH).
Vid inadekvat kirurgi (marginell eller
intralesionell marginal) eller infiltrativt
växtsätt var risken för återfall och död i
sjukdomen signifikant ökad.

Detta är förvisso inget nytt men han
visade också att strålbehandling inte på-
verkar utgången till det bättre för dessa
patienter. Att snåla på kirurgin för att få
bättre kosmetik och funktion är enligt
Iwata inte acceptabelt. Ingen av de aktu-
ella patienterna hade fått preoperativ
strålbehandling.

- Att sarkomsjukdomarna är svårpåver-
kade av kemoterapi är ett ständigt gissel
i den kliniska vardagen. En bit på väg
till förståelse av resistensmekanismerna
kom vi med hjälp av **Javier Martin-
Broto**, Universitetsjukhuset Son Espa-
ses, Palma de Mallorca, Spanien, som
pratade om multidrogresistens. P-glyko-
protein (P-gp) och MRP-1-protein till-
hör gruppen transmembrana pumpar
och man vet att de har betydelse för cy-
tostatikaresistens.

Tumörpreparat från patienter i en
randomiserad fas III-studie för mjuk-
delssarkom (ISG-GEIS 0101) ingick i
studien. MRP-1-uttryck var en signifi-
kant negativ faktor för återfallsfri över-
levnad (RFS; $p=0,033$) och progressions-
fri överlevnad (PFS; $p=0,001$). P-gp vi-

MRP-1-UTTRYCK

	PFS 4 år	RFS 4 år
MRP-1-positiv (procent)	0	14
MRP-1-negativ (procent)	63	65
p-värde	0,001	0,033

Tabell 1.

sade dock inget prognostisk värde (tabell 1).

Nilotinib är en potent blockerare av P-gp och MRP-1 och har i cellstudier visat sig verka synergistiskt med doxorubicin. Tiden är definitivt mogen för mer kliniska prövningar där man kombinerar kemoterapi med andra läkemedel och denna kombination verkar onekligen lovande.

”Att snåla på kirurgin för att få bättre kosmetik och funktion är enligt Iwata inte acceptabelt.”

- **Aviad Hoffman**, MD Anderson Cancer Center, Houston, USA, höll en presentation om AKT/mTOR-signalerings i dedifferentierat liposarkom. AKT/mTOR-signalvägen har betydelse för differentieringen av fettceller från stamceller till adipocyter. Dedifferentierat liposarkom (DDLPS) är en högmalign tumör där cellerna är av adipocytärt ursprung. mTOR-signalvägen är höggradigt aktiverad hos dessa tumörer. Rapamycin (everolimus) hämmar mTOR-signalvägen och inducerar differentiering av adipocyterna vilket hämmar tillväxten av DDLPS i cellkulturer. Dessa fynd kan förhoppningsfullt få stor klinisk betydelse för denna svårbehandlade tumör där framgångarna med enbart cytostatika är klena.

ANEKDOTER FÖR OVANLIG ÅKOMMA

- Desmoid eller aggressiv fibromatos är en mycket ovanlig åkoma som trots att det inte är en malign tumör kan vara

extremt svårbehandlad. Den är vanligare hos patienter med familjär adenomatös kolonpolypos (FAP). Det råder stor osäkerhet hur patienterna med denna sjukdom skall hanteras. Litteraturen kring sjukdomen består av anekdoter, fallbeskrivningar och små retrospektiva genomgångar. De vanligaste terapierna är kirurgi, strålbehandling, interferon och lågdos kemoterapi. **Stephen Skapek**, University of Chicago, USA, redogjorde för en fas II-studie om behandling av barn med aggressiv fibromatos.

I den här fas II-studien ingick 70 barn, varav 31 procent hade familjär adenomatös kolonpolypos, 23 procent hade multifokal sjukdom. Behandlingen de erbjöds var tamoxifen (3 mg/kg) och sulindac (3 mg /kg). 22 av 61 utvärderingsbara patienter avslutade behandlingen i förtid men bara två på grund av toxicitet (en fick svår depression och en fick hepatit). De kvinnliga patienterna utvecklade äggstockscystor i stor utsträckning, dessa försvann vid utsättandet av tamoxifen.

Beträffande resultaten drog författaren slutsatsen att respons och överlevnad inte skiljde sig från historiska resultat med lågdos metotrexat. Fem patienter (8 procent) uppvisade komplett eller partiell respons. Total överlevnad vid två år var 96 procent. Man kommer att gå vidare med en analys av östrogenreceptorer i tumörpreparaten för att se om det finns någon korrelation till hormonreceptorer och respons.

- **Harriet Holme**, University College London Hospital, London, Storbritannien, beskrev behandlingen av barn med aggressiv fibromatos. Hon redogjorde för de 32 fallen de haft på kliniken under en åttaårsperiod. Cancercentret är ett av de största i Europa vilket säger en del om hur ovanlig åkoma är.

Fyra av barnen observerades bara. Av dessa var det ett barn som inte fick nå-

gon tillväxt av tumör och de övrigas tumörer progredierade efter elva månader i median.

Tjugotre barn opererades. Av de fyra där man uppnått radikalitet relapsade ändå tre inom tretton månader i median. Av de nitton barn som opererades med intralesionell marginal var fyra i komplett remission efter femtio månader i median. Fyra fick lokalt recidiv och elva utvecklade progressiv sjukdom. Med kombinerad hormon- och antiinflammatorisk behandling hade åtta av tolv stabil sjukdom efter 43 månader i median.

Elva av barnen fick kemoterapi varav sex hade tumör i stabil sjukdom efter 35 månader i median.

Elva fick strålbehandling och åtta av dessa hade stabil sjukdom efter 51 månader i median.

Slutsatsen var att man skall vara återhållsam med kirurgi, och att man lugnt kan avvakta med behandling och enbart följa patienten. Om behandling blir aktuell skall man i första hand använda hormoner och cytostatika och ta till strålbehandling och operation först om svåra smärtor eller nervpåverkan uppkommit.

FDG PET-CT SOM SURROGATMARKÖR

- Lönar det sig att följa tumörrespons med FDG PET-CT (18-fluorodeoxyglukos)? Detta är en viktig fråga. PET-CT är en dyr och resurskrävande undersökning och skall inte användas i onödan. **Edward Cheng**, University of Minnesota Masonic Cancer Center, Minnesota, USA, belyste denna fråga i sin presentation. I denna prospektiva studie ingick patienter med högmaligna mjukdelssarkom. Alla fick kemoterapi före operation. Målsättning var att undersöka om FDG PET-CT kan fungera som surrogatmarkör för överlevnad, det skulle i så fall kunna underlätta testning och införande av nya droger. Progressionsfri överlevnad (PFS) var primärt slutmål

och histologisk respons sekundärt slutmål.

Femtio patienter kunde följas av femtiosju primärt inkluderade. Alla fick samma typ av kemoterapi. FDG PET-CT gjordes vid studiestart, efter en kur och före kemoterapi. FDG PET-CT-respons definierades som mer än 40 procent reduktion i SUV-max (graden av radioaktivt upptag). Man fann att SUV-max förändring signifikant predikterade progressionsfri överlevnad.

Slutsatsen blev att FDG PET-CT ger tilläggsinformation vid neoadjuvant sarkombehandling och kan rekommenderas och att det kan underlätta snabbt testande av nya droger. Detta fynd är i viss mån analogt med omhändertagandet av GIST-tumörer där PET-CT ger snabbt svar på om tumören svarat på imatinib.

RETROSPEKTIV GENOMGÅNG

• Chigusa Sawamuras, Cancer institute hospital for japanese foundation for cancer research, Tokyo, höll en presentation om överlevnad vid lymfkörtelmetastaser och tog särskilt upp frågan om det lönar sig att exidera lymfkörtelmetastaser.

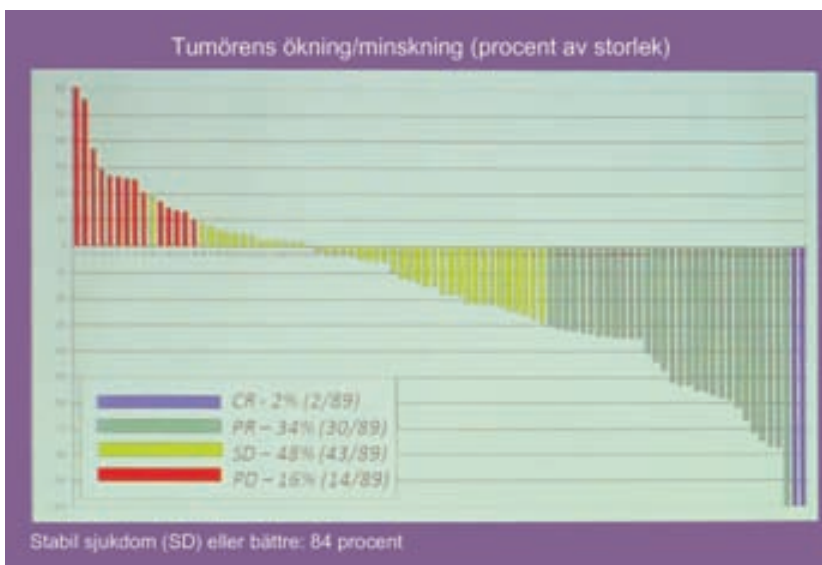
Han hade gjort en retrospektiv genomgång av centrets material av patienter med mjukdelssarkom och lymfkörtelmetastaser under åren 1983 till 2008. Drygt fem procent hade lymfkörtelmetastaser vid tiden för diagnos (49 av de 871 ingående patienterna). 22 hade metastas från början och 27 patienter fick lymfkörtelmetastas under uppföljningstiden.

Klarcells-, rabdomyo-, epiteloidcells- och angiosarkom var de mest förekommande subtyperna.

Patienter med N1M0-sjukdom genomgick lymfkörtelutrymning, de med N1M1 opererades endast om man också kunde avlägsna fjärrmetastaser eller om lymfkörtelmetastasen var på väg att bryta sig genom huden. Man kunde inte finna någon överlevnadsskillnad på de som hade lymfkörtelmetastas från början och de som fick lymfkörtelmetastas senare.

Femårsöverlevnaden skiljde sig inte mellan de som genomgått körtelutrymning och de som inte opererats. Man analyserade materialet ur olika synvinklar, som med eller utan kemoterapi, med eller utan limb perfusion och fann ingen skill-

STUDIE TH-CR-403 – EFFEKT RECIST-RESPONS



Figur 1. Effekt av tillägg med TH-302 till doxorubicin enligt RECIST-mätning uppvisade 84 procent stabil sjukdom eller bättre (CR+PR+SD). CR = komplett respons; PR = partiell respons; SD = stabil sjukdom; PD = progressiv sjukdom

nad i överlevnad. Det enda man fick fram var att ett lågt antal mitoser efter neoadjuvant kemoterapi med hög signifikans var förenat med bättre överlevnad (total överlevnad var 82,5 procent jämfört med 12,4 procent vid fem år; $p < 0,0001$).

I Sverige deltar alla som sysslar med sarkom i den skandinaviska studien SSG XX för mjukdelssarkom. De flesta patienterna i den studien opereras först och får kemoterapi efter operation. Man går då miste om den prognostiska parametern; cellernas viabilitet och antal mitoser efter kemoterapi. De protokoll som används för bensarkom innefattar dock alla neoadjuvant kemoterapi. När SSG XX-studien är klar är vi kanske mogna för ett paradigmskifte så att alla med högmaligna mjukdelssarkom också får neoadjuvant kemoterapi.

• Kan man förbättra effekten av kemoterapi om man lägger till nitroimidazol? En gammal fråga som stötts och blötts under åren. **Sant Chawla**, Sarcoma Oncology Center, Santa Monica, USA, presenterade en studie där denna hypotes testades genom att kombinera TH-302 med doxorubicin hos patienter med mjukdelssarkom. TH-302 är en prodrug till nitroimidazol som aktiveras av syrebrist och som alkylarer DNA. I studien ingick 91 patienter varav 62 kunde utvärderas. Alla fick sedvanlig kemoterapi med doxorubicin i kombination med

TH-302. Inga dödsfall kopplade till den studerade drogen skedde, trötthet och neutropeni var de mest förekommande biverkningarna. Tretton patienter avslutade i förtid på grund av biverkningar.

Resultaten var positiva för tillägget av TH-302 (med förbehåll för att man jämfört med historiskt material) (figur 1). Glädjande är att det nu finns en pågående studie där man randomiserar mellan doxorubicin med eller utan tillägg av TH-302.

• Crenolanib är en potent och selektiv hämmare av PDGFR (platelet derived growth factor receptor). Vissa sarkomtyper uppvisar överuttryck av denna signalväg. GIST-tumörer kan överuttrycka PDGFR och det pågår redan fas II-studier med crenolanib för denna tumörgrupp.

Chaitnya Muralidhara, AROG Pharmaceuticals, Dallas, USA, redogjorde för en fas I-prövning med crenolanib. 107 patienter ingick i studien varav 19 med mjukdelssarkom. Alla 19 var tungt förbehandlade med kemoterapi. Patienterna stod på crenolanib i 55 dagar i median, en patient i knappt ett och ett halvt år (epiteloidcellssarkom). De mest framträdande biverkningarna var gastrointestinal toxicitet.

Det gick bra att kombinera crenolanib med docetaxel. De sarkom som svarade bäst på crenolanib var leiomyosarkom, spindelcellssarkom, epiteloidcells-

sarkom och liposarkom (stabil sjukdom i fyra månader). Man startar nu studier med angiosarkom, synoviala sarkom och maligna perifera nervskidetumörer.

RETROPERITONEALA MJUKDELS-SARKOM

- Retroperitoneala mjukdelssarkom är ett stort kliniskt problem och någon annan kurativ terapi än kirurgi finns inte. Italienarna har alltid varit tongivande avseende sarkom och **Alessandro Gronchi**, Surgery Istituto Nazionale Tumori, Milan, Italien, visade att det kan löna sig att angripa dessa tumörer lite mer aggressivt. I en fas II-studie med preoperativ kemoradioterapi ingick 86 patienter varav 65 kunde utvärderas, de fick strålbehandling upp till 50,4 Gy i kombination med två cykler högdos ifosfamid. Alla fick en kur kemoterapi före start av radioterapi. Primärt slutmål för studien var progressionsfri överlevnad (PFS). Sekundära mål var toxicitet, respons och överlevnad.

Median uppföljningstid var 3 år (1,5–4,8) och antal händelser 41. Fem hade progression före kirurgi, 36 fick återfall efter kirurgi, varav 21 lokalt och 15 som fjärrmetastaser. 21 patienter avled av sin sjukdom och en avled av kirurgisk komplikation. Progressionsfri överlevnad efter tre år var 54 procent och efter fem år 41 procent.

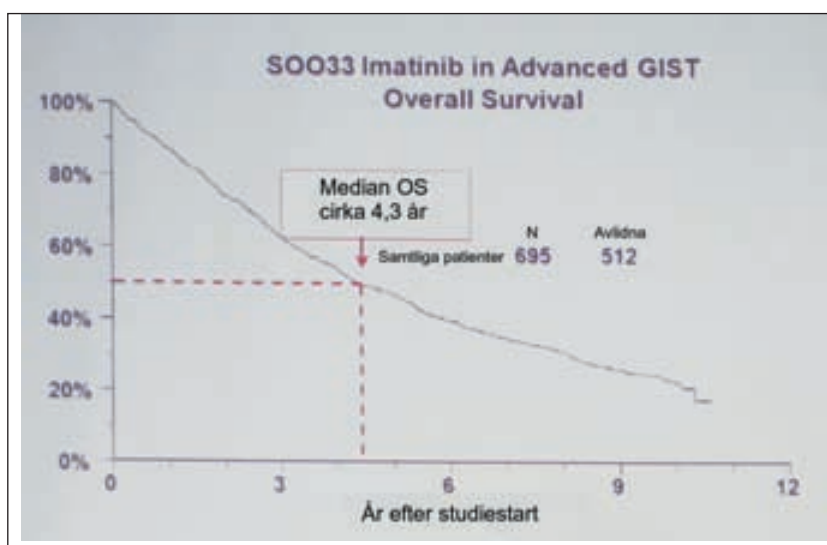
Vad blev då slutsatsen av denna icke randomiserade studie? Jo, att det är möjligt att ge högdos ifosfamid i kombination med radioterapi. Preoperativ radioterapi kan utföras på dessa tumörer (74 av 84 erhöll den tänkta strålbehandlingen). De kirurgiska komplikationerna blev inte fler än förväntat. 54 procent med tre års progressionsfri överlevnad är ett bra resultat för denna patientgrupp.

Min egen slutsats är att bristen på randomiserade studier är förfärligt stor. Glädjande är den nu pågående EORTC-studien där man randomiserar mellan preoperativ strålbehandling eller operation direkt. Den bör så småningom ge oss svar på frågan om man överhuvudtaget skall strålbehandla dessa patienter.

GIST (GASTROINTESTINAL STROMA-CELLTUMÖR)

- Är det meningsfullt att operera bort metastaser vid GIST-sjukdom? Den frågan försökte **Sebastian Bauer**, Sarcoma

STUDIE SOO33 – TOTAL ÖVERLEVNAD FÖR IMATINIB VID AVANCERAD GIST STUDIE



Figur 2. Median total överlevnad (OS) med Glivec för de ingående GIST-patienterna var 4,3 år.

Center, West German Cancercenter, Essen, Tyskland, besvara i sin presentation av en långtidsuppföljning av patienter med GIST som genomgått metastasektomi under imatinibbehandling. Frågan är viktig, med imatinib får man visserligen långa men dock ytterst sällan kompletta remissioner hos patienter med metastaserad GIST.

Man gjorde en retrospektiv analys och jämförde de som genomgått komplett metastasektomi med de där kirurgen var inkomplett. 239 patienter från fem olika center ingick, 177 var radikalt opererade och 49 inkomplett opererade. TTP (time to progression) var 1,1 år (radikalt opererade) jämfört med 0,6 år (icke radikalt opererade) ($p=0,094$). Kön, lokalisering av metastaser, typ av mutation var alla oberoende prognostiska faktorer.

Även om studien visar ett stöd för radikal metastasektomi medger inte en sådan här genomgång att man kan rekommendera att GIST-metastaser skall opereras.

- **Laurence Baker**, SWOG, University of Michigan, Ann Arbor, USA, presenterade en ny långtidsuppföljning av den tidigare publicerade studien där två doser av imatinib jämfördes. I studien ingick 746 patienter varav 695 kunde följas (figur 2).

Efter en medianuppföljningstid på 9,5 år är överlevnadsdata följande: 68 procent hade avlidit, 25 procent levde och 6

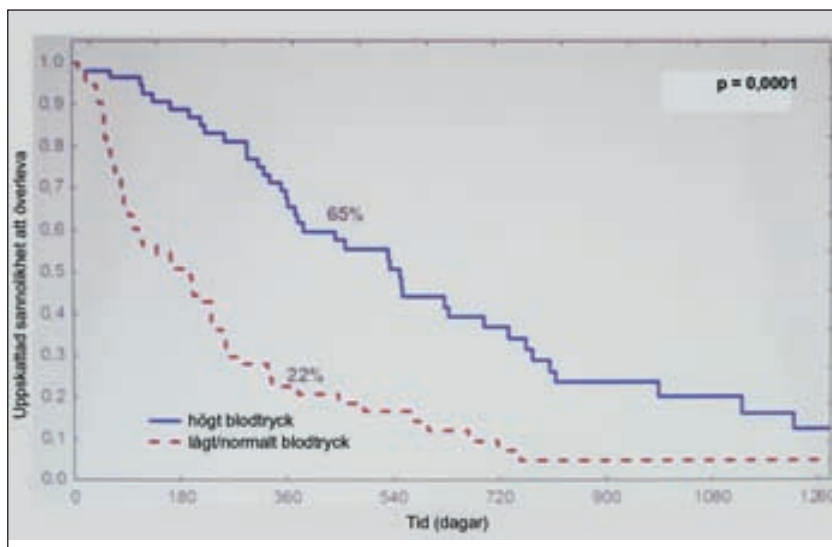
procent hade man inte kunnat följa. Median total överlevnad för alla patienter oavsett dos var 52 månader (4,3 år). Man fann ingen skillnad i total överlevnad visavi dosen av imatinib.

Laurence Baker var djupt bekymrad över de höga kostnaderna för imatinib. Från början fick de ingående patienterna drogen gratis men nu får de antingen betala helt för drogen, 6 417 dollar per månad, eller, med stöd från det amerikanska sjukförsäkringssystemet Medicare, mellan 281 och 2 796 dollar för olika typer av försäkring.

Föreläsarens åsikt var att Novartis fortsatt skulle betala studiemedicinen. Och med tanke på att företaget inkamade 3,8 miljarder dollar för Glivec under år 2009 verkar hans krav rimliga. När man lyssnar på den här typen av inslag känner man en stor glädje över att bo i Sverige, samtidigt som en oro sprider sig över hur man skall kunna hantera kostnaderna för alla nya cancerläkemedel som är på gång.

- För GIST-tumörer är sunitinib standard som andra linjens behandling. **Piotr Rutkowski**, Clinical Oncology, Greater Poland Oncology Center, Poznan, Polen, höll denna presentation där 137 patienter med avancerad GIST ingick. Alla hade sjukdom som progredierat på imatinib. För 89 av dessa fanns mutationsanalys. Ett års progressionsfri

SUNITINIB VID GIST – PFS I RELATION TILL ARTERIELL HYPERTENSION



Figur 3. Progressionsfri överlevnad (PFS) under sunitinibbehandling i relation till arteriell hypertension. De som hade högt blodtryck under behandlingen hade signifikant förlängd överlevnad jämfört med de med lågt/normalt blodtryck.

Högt blodtryck definierat som högre än 140 systoliskt och högre än 90 diastoliskt; under sunitinibbehandlingen eller ett högt blodtryck som fanns redan vid start av behandlingen (55 patienter ingick)

överlevnad (PFS) från start av sunitinib var 43 procent (median PFS 44 veckor).

Analys med avseende på typ av mutation visade att exon 9 och vildtyp hade avsevärt bättre PFS än exon 11 och PDGFRA-mutation (68 och 57 procent jämfört med 36 och 12 procent). När man behandlar njurcancerpatienter med sunitinib vet man att det är bra om blodtrycket stiger signifikant. Precis samma sak såg man här. Slutsatsen av föredraget var att sunitinib har sin givna plats som andrahandsbehandling vid GIST-tumörer och att man kan uppnå en förlängd överlevnad upp till ett och ett halvt år (figur 3).

HEDERSFÖRELÄSNING

- Sist vill jag omnämna hedersföreläsningen Nina Axelrad Lecture som hölls av veterinären **Chand Khanna**, National Cancer Institute, Bethesda, USA. Han har under lång tid ägnat sig åt forskning på osteogent sarkom. En del



Tina Linder och Elisabet Lidbrink speglar sig i den populära "Bönan" i Millenniumparken



Under Marilyns kjol klarar man sig från Chicagos regn, Illustration: Maja Lidbrink

”Framstegen på sarkomfronten beror på att man ökar möjligheten till selektiv målriktad terapi baserat på kunskaper om tumörcellernas egenskaper.”

av forskningen görs på hundar av det skälet att tumören är vanlig hos hundar.

Framgångarna i behandling av osteogent sarkom kom i samband med kemo-terapins införande men sedan 1980 har inte prognosen förbättrats utan står still och stampar. Chand Khanna höll en mycket stimulerande presentation om forskning som inger förhoppning om framgångar. Han använder hundar i sin forskning på proteinet ezrin som har stor betydelse för metastasering av osteogent sarkom. Han redogjorde också för kliniska försök på hundar med mTOR-hämmaren rapamycin som verkar mycket lovande.

Sammanfattningsvis kan man säga att det händer en del på sarkomfronten och att framstegen beror på att man ökar möjligheten till selektiv målriktad terapi baserat på kunskaper om tumörcellernas egenskaper, snarare än på tron att man kommer så mycket längre med bara cytostatika.

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



Nu går vi Ronden!



GI-RONDEN – En fallbaserad utbildning om gastrointestinal cancerbehandling

GI-Ronden är en fallbaserad utbildning inom gastrointestinal cancer. Den är framtagen av Roche AB i samarbete med specialister* inom onkologi från alla onkologiska regioner.

GI-Ronden ger en heltäckande bild av de behandlingar som är aktuella idag. Den strävar efter att ge deltagarna ökade färdigheter i att handlägga patienter med GI-cancer på ett adekvat sätt. Den ger också en möjlighet att utbyta erfarenhet kollegor emellan.

GI-Ronden riktar sig till både färdiga specialister och läkare under specialistutbildning.

Målet med utbildningen är att få ett korrekt och likartat synsätt för behandling av GI-cancer i hela landet.

Kursansvariga och ansvariga för kursinnehåll:

Professor Mef Nilbert, Onkologiska kliniken, Skånes universitetssjukhus, Lund och ÖI Gustav Ullenhag, Onkologiska kliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala.

Utbildningen är faktagranskad av Professor Bengt Glimelius, Onkologiska kliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala.

* **Handledare:** ÖI Jakob Eberhard, Onkologiska kliniken, Skånes universitetssjukhus, Lund, ÖI Tor Ekman, Onkologiska kliniken, JK, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg, ÖI Eva Fernebro, Onkologiska kliniken, Centrallasarettet, Växjö, ÖI Petra Flygare, Onkologiska kliniken, Länssjukhuset, Sundsvall, ÖI Johan Haux, Onkologiska kliniken, Universitetssjukhuset, Linköping, ÖI Ingrid Ljuslinder, Onkologiska kliniken, Norrlands universitetssjukhus, Umeå, ÖI Ulrika Palenius, Onkologiska kliniken, Skånes universitetssjukhus, Malmö, ÖI Jan-Henry Svensson, Kirurgkliniken, Kärnsjukhuset, Skövde, Specialistläkare Katarina Öhring, Onkologiska kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna.

Vid första utbildningstillfället fick GI-Ronden högsta betyg i sin helhet. Några kommentarer:

"Mycket bra utbildning med relevanta patientfall"

"Värdefulla kliniska tillämpningar"



IPULS-nr: 2010-0087
Utbildningen har granskats och godkänts av IPULS.
Fullständig utbildningsbeskrivning finns på www.ipuls.se

Utbildningen sker löpande under 2012

För mer information kontakta Eivor Örenmark, Roche AB, eivor.orenmark@roche.com eller telefon 08-726 12 00.



Rekommenderad lindring vid långvarig smärta såsom smärta vid cancer*

- Stor prisskillnad – kostnaden för Dolcontin® (morfinsulfat) är lägre än för Oxycontin®.²
- Vid måttligt nedsatt njurfunktion kan Dolcontin användas i reducerad dos och patienten bör utvärderas noggrant avseende biverkningar. För patienter med manifest njursvikt avråds användning av Dolcontin.¹
- Dolcontin har ett brett sortiment med olika beredningsformer och styrkor, som även inkluderar burk för dosdispensering.²

DOLCONTIN®

morfinsulfat

Dolcontin/Dolcontin Unotard (morfinsulfat) Rx. Ingår i läkemedelsförmånen, se www.fass.se

Indikation: Långvarig svår opioidkänslig smärta såsom smärta vid cancer. Dolcontin depottabletter 5,10,30,60,100,200 mg. Dolcontin depotgranulat till oral suspension dospåse 20,30,60,100 mg. Dolcontin Unotard 30,60,90,150, 200 mg. Senaste översynen av informationen 2008-10-20. För ytterligare information, se www.fass.se. Pfizer AB, 191 90 Sollentuna, Tel 08-550 520 00, www.pfizer.se.

Beroendeframkallande medel.

❖ Iakttag största försiktighet vid förskrivning av detta läkemedel.
Narkotiskt analgetikum

❖ R
N02A A01

* Dolcontin finns med på 18 av 21 rekommendationslistor.

Referenser 1. Dean, M, Opioids in Renal Failure and Dialysis Patients, Journal of Pain and Symptom Management. **2.** www.fass.se, www.tlv.se mars 2011.

Priserna är baserade på genomsnittsdos DDD (definierad dygnsdos enligt WHO). Oxycontin DDD-dos beräknat på 10 mg* 7,5, vilket ger 35,78 kr/dag; Dolcontin beräknat på 10 mg* 10 ger 12,80 kr/dag.

Pfizer

VETENSKAPEN GÖR SITT

GÖR DU?

TESTA ALL ICKE SMÅCELLIG LUNCANCER FÖR EGFR-MUTATIONER.
IRESSA GER MER ÄN 70% OBJECTIVE RESPONSE RATE FÖR EGFR_m+ PATIENTER.^{1,2}

1. Mok TS et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. New Engl J Med 2009; 361: 947-957.

2. Maemondo M et al Gefitinib or Chemotherapy for Non-Small-Cell Lung Cancer with Mutated EGFR. New Engl J Med 2010; 362: 2380-2388.

IRESSA (gefitinib). Rx, F. Tabletter 250 mg. Farmakoterapeutisk grupp: L01XE02. Indikation: Iressa är indicerat för vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke småcellig lungcancer (NSCLC) med aktiverande mutationer av EGFR-TK. Vid utvärdering av EGFR-mutationsstatus hos patienten är det av vikt att välja en validerad och robust metod för att undvika falskt negativa eller falskt positiva resultat. Samtidig administrering av CYP3A4-inducerare kan minska effekten av behandlingen och ska undvikas. Patienter ska uppmannas att omedelbart uppsöka läkare om de upplever någon form av ögonsymtom, kraftig eller ihållande diarré, illamående, kräkningar eller anorexi, eftersom det indirekt kan leda till dehydrering. Regelbundna tester av leverfunktion rekommenderas. Förpackning: 30 tabletter. Datum för senaste översyn av produktresumén: 2010-11-26. För mer information och aktuella priser se www.fass.se. AstraZeneca AB, 151 85 Södertälje, tel: 08-553 260 00.


IRESSA[™]
gefitinib