

Onkologi

i sverige •
tidningen
för svensk
cancervård

TEMA TARGETED THERAPY
Biologi, diagnostik
och behandling

**MOLEKYLÄR BIOLOGIN GER
TIDIG PROGNOSEN VID KLL**

**Vävnadsbiobanker
– GULDGRUVA FÖR FORSKNING
OCH UTVECKLING**

KLINIKEN I FOKUS

Platt organisation gav höjd på vården
vid Sörmlands onkologiska klinik





Mycket ros för första numret!

Tack för den positiva responsen på första numret av Onkologi i Sverige. Vi har fått en hel del ros och lite konstruktiv kritik. Vi tar till oss av båda delarna. För att förstärka redaktionsrådet med en kirurg har vi rekryterat överläkare Pär Stattin från Urologiska kliniken i Umeå.

I detta nummer hade vi planerat att få med ett genmäle från vård- och äldreomsorgsminister Ylva Johansson på debattartikeln om kravet på en nationell cancerplan för Sverige. Men hon låter via sin pressekreterare hälsa: "Debatten har drivits sedan 2003, vad jag kan dra mig till minnes och vi har bemött den tidigare. Dessutom tycker vi att det är för långt mellan utgivningarna för att det skall kunna bli någon bra debatt".

Vi frågade också den borgerliga alliansen om de var intresserade av att ge sin syn på frågan, men tyvärr har vi inte fått något inlägg från dem heller. En oroväckande bild av prioritering eller bara okunskap kan man undra.

Målriktad cancerbehandling är i fokus på många sätt för närvarande. Både tack vare positiva behandlingsresultat men också ur ett kostnadsperspektiv. Med tre artiklar på temat vill vi i detta nummer ge en bild av de möjligheter och utmaningar som finns nu och under åren framöver.

Om ett par veckor är det dags för Läkarförbundets riksstämma på Stockholmsmässan i Älvsjö. Vi vill passa på att verkligen uppmana våra läsare att delta på årets stämma. Det vetenskapliga programmet inom cancer är i år imponerande med ett antal högklassiga föreläsningar. För att du på ett lättöverskådligt sätt skall kunna se vad som finns att ta del av, har vi i det här numret en bilaga som presenterar hela programmet. Där hittar du alla symposier, föredrag, postersessioner och fria föreläsningar i kronologisk ordning, så att du lätt kan planera din tid på stämman.

Slutligen vill vi på förekommen anledning betona att Onkologi i Sverige ges ut av det fristående förlaget Pharma Industry Publishing AB. Vi har ingen koppling till något annat företag eller någon organisation vare sig inom privat näringsliv eller offentlig sektor.

Trevlig läsning!
Patrik Gustavsson
ansvarig utgivare

redaktionsråd



Bo Lennernäs
Överläkare, Docent
Jubileumskliniken
Sahlgrenska
Universitetssjukhuset



Anna Åleskog
Specialistläkare Hematologi,
Medicine Doktor
Hematologikliniken
Akademiska Sjukhuset



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



Pär Stattin
Överläkare, Docent
Urologiska kliniken
Norrlands Universitetssjukhus



Elisabeth Lidbrink
Överläkare,
Medicine Doktor
Radiumhemmet
Karolinska Universitets-
sjukhuset



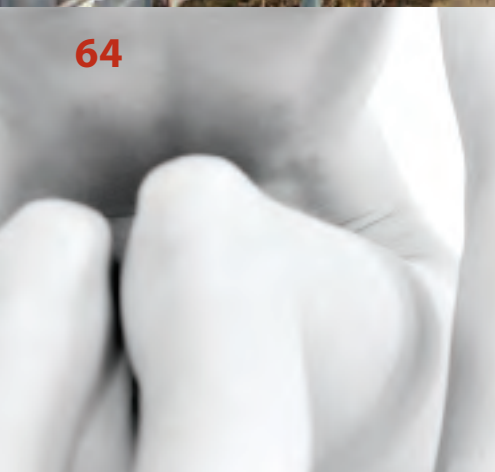
Sverre Sörensson
Överläkare, Docent
Lungmedicinska kliniken
Universitetssjukhuset
Linköping



Mef Nilbert
Överläkare, Docent
Onkologiska kliniken
Universitetssjukhuset
i Lund

Ansvarig utgivare: Patrik Gustavsson
Vd: Niclas Ahlberg
Grafisk form: Förnuft & Känsla AB
Redigering: Lars Ringberg
Tryck/Repro: Ålandstryckeriet,
Mariehamn
Papper inlaga: Novatech satin (silk) 100 g
Papper omslag: Novatech satin (silk) 200 g.
Annonspolicy: Förutom begärda placeringar
placeras annonserna slumpvis
utan koppling till redaktionellt
innehåll.

Onkologi i Sverige kommer ut med sex nummer
per år och publiceras av Pharma Industry
Publishing AB.
Tyra Lundgrens väg 6, 134 40 Gustavsberg,
Telefon 08-570 10 520
e-mail ois@pharma-industry.se
Citera oss gärna, men ange källan – Onkologi i
Sverige. Innehållet i artiklarna överensstämmer
inte nödvändigtvis med redaktionens åsikter.
ISSN1653-1582© Pharma Industry Publishing
AB 2005



Tema targeted therapy

Tyrosinkinashämmare -
biologin bakom de kliniska
effekterna 12
Arne Östman

Explosion av målriktade
behandlingar 16
Kristian Pietras

Målriktad cancerterapi -
implikationer för
molekylär diagnostik 22
Hans Boström och Monica Nistér

Kliniken i fokus

Platt organisation gav
höjd på vården vid
Sörmlands onkologiska
klinik.
Jan-Olof Smedberg

Kongressreferat

AACR: Fokus flyttar från
mekanismer till
behandlingsstrategier 38
Mef Nilbert och Eva Fernebro

Patientperspektiv

Patientföreningar viktiga
inom cancer vården 42
Christina Carlsson

Hematologi

Molekylärbiologin ger
tidig prognos vid KLL 46
Richard Rosenquist Brandell

Ledarskap

Mentorskap – bra för både
individ och organisation 50
Anna Byström

Forskning och utveckling

Ojämlig tillgång till
cancer vård i Europa 56
Nils Wilking och Bengt Jönsson

Vävnadsbiobanker –
guldgruva för forskning
och utveckling inom
cancerområdet 64
*Christer Ericsson,
Tommy Söderström och
Monica Nistér*

Ledare

3

Redaktionsråd

4

Notiser & Pressklipp

8

Nytt läkemedel mot lungcancer godkänt

Den sista oktober godkände Läkemedelsförmånsnämnden prissättningen av ett nytt läkemedel mot icke småcellig lungcancer, Tarceva, som nu blir tillgängligt inom läkemedelsförmånen. Behandlingen kostar knappt 20 000 kronor för en månads behandling.

I september godkände Europeiska läkemedelsverket läkemedlet för behandling av lokalt avancerad eller metastaserad icke småcellig lungcancer där tidigare behandling inte gett tillfredsställande resultat.

Nytt hopp vid svåra hjärntumörer

Malignt gliom är en elakartad hjärntumör med mycket dålig prognos. Behandling med Glivec (imatinib) i kombination med hydroxyurea provas nu för att förlänga överlevnaden för dessa svårt sjuka patienter. 57 procent av patienterna blev bättre eller stabiliserades i sin sjukdom. Det visar en studie som presenterades på European Cancer Conference (ECCO) i Paris i månadsskiftet oktober-november.

Malignt gliom (glioblastom) är den mest elakartade formen av hjärntumör. Trots behandling med kirurgi, strålning och cytostatika lever patienterna sällan mer än ett år efter första diagnos. I den nu aktuella studien gav man Glivec till patienter som inte längre svarade på strålnings- och cytostatikabehandling.

De 30 patienterna, med medianålder 44 år, behandlades i snitt 19 veckor (mellan 4 och 145 veckor) med en kombination av Glivec och hydroxyurea. Progressionsfri överlevnad vid sex månader var 32 procent och vid två år 16 procent. Två patienter var fortfarande utan tecken på sjukdomsutveckling efter 30 respektive 26,5 månader. Sammanlagt 57 procent av patienterna blev antingen bättre eller stabiliserades i sin sjukdom.

Bröstcancerpris till Sveriges bästa kliniker

Den 5 oktober utdelades för andra året "Utmärkelsen för betydande insatser för bröstcancerbehandlade". Årets pristagare är Enheten för bröstsjukdomar på Helsingborgs lasarett och Onkologikliniken vid Sundsvalls sjukhus.



Pristagaren docent Per-Ebbe Jönsson, Enheten för bröstsjukdomar vid Helsingborgs lasarett, ordförande Bro Ingrid Kössler, årets utdelare Amelia Adamo och pristagaren klinikchef Lena Carlsson, Onkologikliniken vid Sundsvalls sjukhus.

Foto: Peter Nordahl

Tack Mona Ridderheim!

Onkologi i Sverige tackar Mona Ridderheim, tidigare överläkare på Onkologiska kliniken vid Universitetssjukhuset i Lund för hennes insatser i tidningens redaktionsråd. Mona har varit mycket involverad i framtagandet av Onkologi i Sveriges första nummer.



I och med hennes nya anställning som medical director på Novartis lämnar hon redaktionsrådet, eftersom Onkologi i Sverige ska vara en oberoende tidning. Vi önskar Mona lycka till med sina nya spännande uppgifter.

Bröstgalan drog in 28 miljoner

Bröstgalan Rosa Bandet, som sändes i TV 3 den 25 oktober, blev en succé i år igen. Programledarna Renée Nyberg och Hasse Aro, en engagerad tv-publik och ett stort antal artister gjorde att Bröstgalan inbringade hela 28 miljoner kronor. Pengarna kommer att resultera i många viktiga forskningsprojekt kring bröstcancer.

– Det här är ett helt fantastiskt resultat! Vårt insamlingsmål på 20 miljoner kronor har ju redan överträffats. Bakom varje krona ligger en massa omtanke om någon annans morgondag, och det värmer oerhört, säger Ursula Tengelin, generalsekreterare på Cancerfonden.



Studie visar bättre överlevnad vid prostatacancer

Nya studieresultat från en nordisk forskargrupp, SPCG-6, visar att Casodex (bicalutamid) 150 mg signifikant ökar överlevnaden hos män med lokalt avancerad prostatacancer jämfört med placebo. Den tredje analysen av EPC-studien (där SPCG-6 ingår) visar även att män med lokalt avancerad prostatacancer som strålbehandlats och som tillägg fått Casodex 150 mg hade en signifikant förlängd överlevnad jämfört med dem som enbart strålbehandlats. Resultaten presenterades på ECCO-kongressen (The European Cancer Conference) i Paris i slutet av oktober.

Nya professorer installerade vid KI

Fredagen den 21 oktober höll Karolinska institutet en installationshögtid i Berwaldhallen i Stockholm. Vid denna högtid presenterades institutets 35 nya professorer varav 13 är adjungerade och två är gästprofessorer. De avgående professorerna avtackades och akademiska priser delades ut, bland annat Erik K Fernströms pris.

Nya professorer inom cancerområdet är Henrik Grönberg, cancerepidemiologi, Per Hall, strålningsepidemiologi och Per Kogner, pediatrik onkologi. Nya adjungerade professorer är Hassan Moustapha, experimentell hematologi, Eva Munck-Wikland, öron, näs- och halssjukdomar, Anders Österborg, onkologi. Catharina Larsson, professor vid Institutionen för molekylär medicin fick Eric K Fernströms pris.

NYA PROFESSORER



Henrik Grönberg
Cancerepidemiologi



Per Hall
Strålningsepidemiologi



Per Kogner
Pediatrik onkologi

ADJUNGERADE PROFESSORER



Hassan Moustapha
Experimentell
hematologi



Eva Munck-Wikland
Öron, näs- och
halssjukdomar



Anders Österborg
Onkologi

PRISTAGARE



ERIC K. FERNSTRÖMS PRIS
Catharina Larsson,
professor vid Institutionen för molekylär medicin

Spaning: Från Norrmalmstorg till The Wellcome Trust

Kvällarna på labbet när PCR-reaktionerna kontaminerats, sekvensmaskinen gått sönder och anslagsansökan avslagits kan nu bli mycket roligare – med Hapmapopoly!

Vid "the Biology of Genomes" möte vid Cold Spring Harbor Laboratories på Long Island i maj dök denna molekylär-genetiska variant av Monopol upp. Hapmap-projektet (www.hapmap.org) är ett internationellt samarbete som syftar till att jämföra genetiska sekvenser i olika individer och därmed identifiera de kromosomala regioner vi delar.

Hapmapopoly däremot erbjuder en stunds avkoppling med tärningsspel. Monopol-kapitalistens fastighetsinnehav och aktieinkomster ersätts med fulländad genotypning, vetenskapligt genombrott och publikation i beryktad vetenskaplig tidskrift.

Precis som på riktigt gäller det att hålla humöret uppe när det går dåligt; hamnar man på rutan "samhällsresurser" får man plocka upp ett kort som kan bjuda på felaktig leverans till labbet, trasig laptop eller misslyckat experiment. Man hamnar inte i "Fängelse", men i stället i "Telekonferens" och får stå över ett varv. I Hapmapopoly får man (till skillnad från på riktigt!) ett startanslag på 10 miljoner dollar.

Forskningsanslag om 2 miljoner dollar trillar in när man passerar "Gå". Sekvenscenter som Genome Canada, Riken och Sangerinstitutet är till salu, liksom de stora forskningsinstituterna där National Human Genome Research Institute, 350 000 dollar, och The Wellcome Trust, 400 000 dollar, toppar prislistan.

Men precis som på riktigt kostar det att få hjälp med sekvensering och att publicera sina resultat, om man inte är delägare i sekvenseringsföretaget förstås, för då får man rabatt... Men rutan Plos Biology, en tidskrift som publicerar vetenskapliga resultat utan vinstsyfte, är alldeles gratis att hamna på.

Forskning är spännande och monotont, det går bra och det går dåligt, det är jättekul och ibland riktigt jobbigt. Att bli färdig med sin sekvens i tid är svårt, man går runt, runt i labbet och kör den ena sekvenseringsreaktionen efter den andra. Nu erbjuder Hapmapopoly ett kul avbrott med kompisarna i kafferummet – jag tror det blir en hit i världens molekylär-genetiska laboratorier.

*Mef Nilbert, docent, Onkologiska kliniken,
Universitetssjukhuset, Lund*

Ny bröstcancerbehandling godkänd i Sverige

Läkemedelsverket har godkänt en ny hormonell behandlingsmetod mot bröstcancer som väsentligt kommer att förbättra värden för tusentals svenska kvinnor. Den nya behandlingsmetoden, som är en kombination av nuvarande standardbehandling mot östrogenberoende bröstcancer, Tamoxifen, och en ny typ av läkemedel, Aromasin (exemestan), har visat sig vara mycket effektiv. Det rör sig om en adjuvant behandlingsmetod, vilket innebär att den sätts in efter kirurgi och strålbehandling för att motverka risken för återfall.

En omfattande internationell studie IES (Intergroup Exemestane Study) ligger till grund för Läkemedelsverkets godkännande av den nya sekvensbehandlingen med Aromasin. I studien har man följt 4 740 patienter som efter en inledande Tamoxifen-behandling på två till tre år har behandlats med Aromasin under drygt tre år. Resultaten är uteslutande positiva.

Återfallsrisken minskar med 30 procent, samtidigt som allvarliga biverkningar blir färre och lindrigare genom den nya behandlingen, säger Stig Holmberg, docent och överläkare på Kirurgiska kliniken vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset i Göteborg.

TYROSINKINAS

Inom den nya gruppen målriktade cancerläkemedel är tyrosinkinas-hämmare den klart dominerande. Utvecklingen av läkemedel som blockerar tyrosinkinaser har gett två huvudgrupper av tyrosinkinas-hämmare; antikroppar och små-molekyler. **Arne Östman** ger här en introduktion till biologin bakom de kliniska effekterna.



HÄMMARE

biologin bakom de kliniska effekterna

Studier av de signalvägar som driver maligna tumörcellers tillväxt och identifieringen av proteiner som är inblandade i tumörkärnbildning har haft en framskjuten plats i den tumörbiologiska forskningen de senaste tjugo åren. Dessa studier har nu krönts med kliniska framgångar i form av introduktion av nya läkemedel som selektivt blockerar dessa processer.

I denna grupp av nya målriktade cancerläkemedel – med trastuzumab/Herceptin, imatinib/Glivec och bevacizumab/Avastin som de mest kända exemplen – är tyrosinkinashämmare den klart dominerande gruppen.

EN FAMILJ AV MÅLPROTEINER

Tyrosinkinaser utgör en grupp av enzymer som driver och aktiverar de intracellulära signalvägar som leder till celledning. På biokemisk nivå sker detta genom fosforylering av tyrosiner på olika målproteiner, som antingen leder till direkt aktivering av den enzymatiska aktiviteten eller till rekrytering av andra signalproteiner.

Det mänskliga genomet kodar för knappt 100 olika tyrosinkinaser. Cirka hälften av dessa är cellytereceptorer som aktiveras av extracellulära tillväxtfaktorer, till exempel epidermal growth factor (EGF), platelet-derived growth factor (PDGF) och vascular endothelial growth factor (VEGF).

De övriga tyrosinkinaserna, till exempel c-src, fungerar oftast som komponenter i de tillväxtfaktoraktiverade signalkedjorna. De flesta enzymer av denna familj har sina viktigaste funktioner under fosterutvecklingen, men det finns också tyrosinkinaser med fysiologiska funktioner, som insulinreceptorn. I tumörsammanhang har tyrosinkinaser visat sig vara av betydelse för de maligna

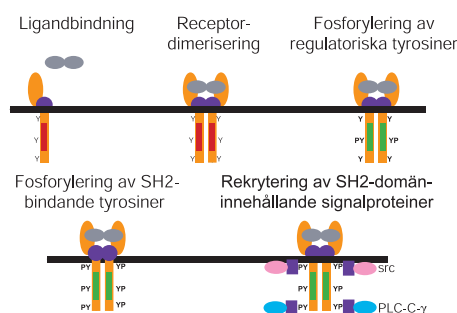
cellernas växt, vid bildandet av tumörkärn och för rekrytering av tumörfibroblastar.

Aktivering av tyrosinkinaser genom olika typer av mutationer är en vanlig komponent i omvandlingen av normala celler till tumörceller (figur 1). Dessa

mutationer kan vara av olika slag. En mutationstyp är genamplifiering, vilket leder till ett överuttryck av proteinet. Prototypen i detta fall är amplifieringen av ErbB2/HER2 – en medlem av EGF-receptorfamiljen – i cirka 25 procent av patienter med bröstcancer.

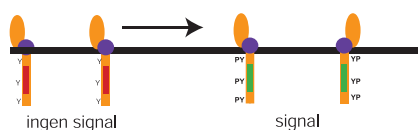
AKTIVERING AV TYROSINKINASER

A. Normal aktivering

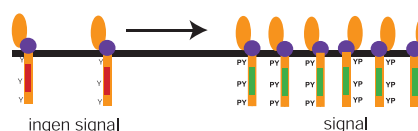


B. Onkogen aktivering

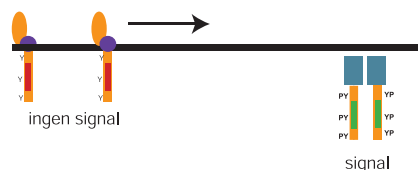
I Aktivering genom punktmutationer (t.ex. c-kit i GIST)



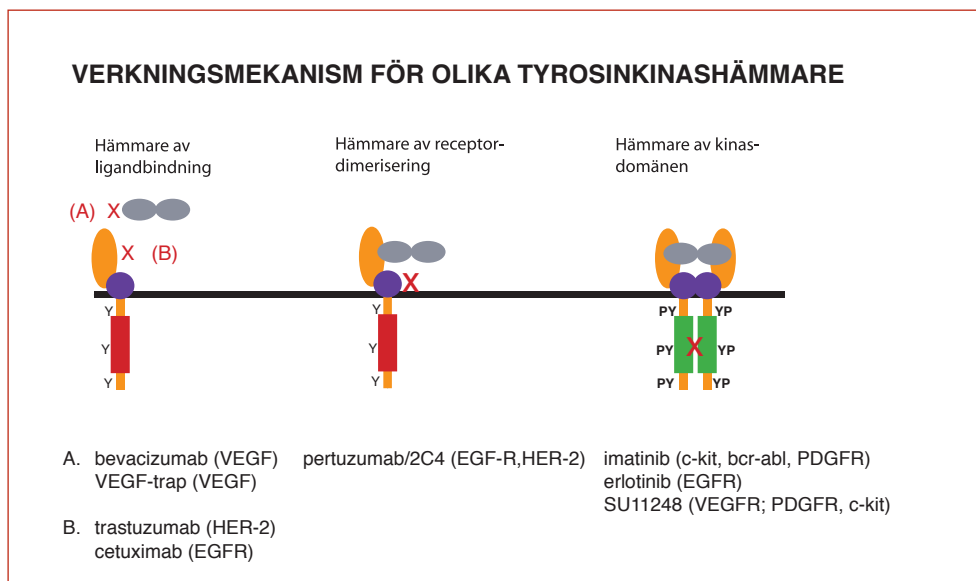
II Aktivering genom amplifiering (t.ex. HER-2 i bröstcancer)



III Aktivering genom translokation (t.ex. PDGFR i MDS/KMML)



Figur 1.



Figur 2.

En annan aktiveringsmekanism är translokationer, som ger upphov till nya fusionsproteiner med ökad aktivitet. Det bäst kända exemplet är bcr-abl-proteinet som driver celldelningen i kronisk myeloid leukemi (KML). Slutligen kan tyrosinkinaser aktiveras genom punktmutationer som leder till enstaka aminosyrbu byten som ökar kinasernas aktivitet. Så är fallet i gastrointestinala stromala tumörer (GIST), där mer än 80 procent av patienterna har aktiverande mutationer i tyrosinkinaset c-kit/SCF-1-receptorn.

kroppar som blockerar den extracellulära delen av de receptorlika tyrosinkinaser eller småmolekyler som binder direkt till den enzymatiska delen (figur 2). Bland de blockerande antikropparna finns både exempel på sådana som binder till receptorproteinet (trastuzumab som binder HER2) eller till den aktiverande tillväxtfaktorn (bevacizumab som binder tillväxtfaktorn VEGF). Den allra största delen av småmolekyler som utvecklats hittills verkar genom att binda till den ficka i tyrosinkinaser dit ATP binder. Eftersom denna del är relativt lik

Ännu har inte någon systematisk sida-vid-sida-jämförelse gjorts som kunnat jämföra till exempel EGF-receptorantikroppar och småmolekyler riktade mot EGF-receptorn. Sannolikt kommer dock sådana jämförelser att utfalla olika beroende på tumörtyper, målprotein och typ av aktiverande mutation.

För närvarande är fem tyrosinkinashämmare godkända av den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA. Dessa är listade tillsammans med indikationerna i tabellen härintill, som också anger målproteiner och biokemisk verkningsmekanism.

Ett stort antal nya substanser är under utveckling och befinner sig i sena faser av kliniska tester. Bland de principiellt nya substanserna finns en HER2-antikropp (pertuzumab) som verkar genom att blockera receptordimerisering, och en ny form av VEGF-receptorhämmare i form av en löslig receptormolekyl (VEGF-Trap) som verkar genom att fånga upp VEGF. Bland de nya småmolekylerna finns grupper av substanser med biologiskt intressanta profiler som till exempel kombinerade VEGF- och EGF-receptorhämmare (AEE788 och ZD6474), nya bcr-abl-hämmare (BMS-354825 och AMN107) och högpotenta VEGFR-/PDGFR-hämmare (SU11248).

ETT DECENNIUM AV LÄRDOMAR

Det är alltså nu väl bevisat att tyrosinkinaser, uttryckta antingen i maligna tumörceller eller på tumörendotel, fung-

»Aktivering av tyrosinkinaser genom olika typer av mutationer är en vanlig komponent i omvandlingen av normala celler till tumörceller. «

I anslutning till tumörangiogenes är det framför allt två receptorlika tyrosinkinaser – VEGF-receptorer och PDGF-receptorer – som tilldragit sig uppmärksamhet. VEGF-receptorer uttrycks på endotelceller och stimulerar deras celldelning och rörlighet, medan PDGF-receptorer finns på pericyter där de är nödvändiga för att denna typ av celler ska lockas till de nybildade kärlen.

BRISTER OCH FÖRTJÄNSTER

Utvecklingen av läkemedel som blockerar tyrosinkinaser har gett två huvudgrupper av tyrosinkinashämmare; anti-

hos de olika kinaserna har det ännu inte varit möjligt att utveckla småmolekyler som endast blockerar ett tyrosinkinas.

De två huvudgrupperna har båda fördelar och förtjänster.

Antikropparna uppvisar högre specificitet vilket kan förväntas leda till mindre bieffekter. På grund av antikroppars långa halveringstid är det sannolikt också effektivare när det gäller att uppnå kontinuerlig blockering av målproteiner. Till deras nackdelar hör ett högre pris, att de kräver intravenös behandling, samt att de inte är verksamma mot intracellulära tyrosinkinaser.

erar som mål för riktade terapier. Vidare är det uppenbart att förekomst av muterat eller amplifierat målprotein fungerar som stark predikativ faktor för respons. Det ska också noteras att, som med annan cancerterapi, resistensutveckling utgör ett problem. Vad som är något uppmuntrande i detta fall är att de molekylära mekanismerna bakom resistens tycks möjliga att identifiera. I fallen av imatinibresistens i KML och GIST har redan nya framgångsrika andra linjens behandlingar identifierats. Flera av dessa principiella aspekter diskuteras i detalj i artikeln av Boström/Nistér.

Erfarenheter från det första decenniet har också uppenbarat det stora behovet av utveckling av nya former av molekylär diagnostik för att på ett optimalt sätt matcha patient och läkemedel. Också dessa frågor behandlas i följande artikel. Denna aspekt har också ett klart hälsoekonomiskt inslag som blir allt mer angeläget att hantera när de ekonomiska konsekvenserna av ett alltför kostnadsineffektivt bruk av dessa nya substanser nu börjar bli tydliga.

» Det är alltså nu väl bevisat att tyrosinkinaser, uttryckta antingen i maligna tumörceller eller på tumörendotel, fungerar som mål för riktade terapier. «

VAD VÄNTAR HÄRNÄST?

En uppenbar utveckling av pågående trender är kombinationsbehandlingar med olika tyrosinkinashämmare, med eller utan tillägg av klassiska cytostatika. Flera kliniska studier av detta slag är på gång, men några resultat från randomiserade studier har ännu inte redovisats. Detta område utvecklas i Kristian Pietras artikel.

Från ett tumörbiologiskt perspektiv öppnar sig också en serie nya frågor.

Har vi redan identifierat de mest lämpliga tumörgrupperna för behandling med tyrosinkinashämmare eller döljs nya intressanta tumörundergrupper bakom de klassiska diagnoserna? Är de hittills exploaterade kinaserna de mest relevanta eller väntar nya framgångar när perspektivet vidgas bortom de 5–10 kinaser som nu står i fokus? Finns andra grupper av muterade onkogener än tyrosinkinaser som är lika väl lämpade för riktad terapi? Vilka är de bästa metoderna för tidig bedömning av kliniskt relevant respons?

Fortsätter utvecklingen i samma takt som de senaste åren är svaren på några av dessa frågor att vänta inom nästa tioårsperiod. En förpliktigande läxa från tiden som varit är att samspel mellan många parter – tumörbiologer, patologer, genetiker och onkologer och industriforskare – är den effektivaste vägen till klinisk nytta.

GODKÄNDA TYROSINKINASHÄMMARE

substans (antikropp/småmolekyl)	målprotein	indikation	påvisad överlevnadsvinst
trastuzumab* (antikropp)	HER2	HER2 positiv metastaserande bröstcancer	JA
imatinib (småmolekyl)	bcr-abl	KML	JA
	c-kit/ PDGF α R	metastaserande GIST	JA
erbitux* (antikropp)	EGFR	irinotecan-resistent metastaserande colorectalcancer	NEJ
erlotinib (småmolekyl)	EGFR	chemo-resistent icke-småcellig lungcancer	JA
bevacizumab* (antikropp)	EGF	metastaserande colorectalcancer	JA

* används i kombinations behandling

Vidare läsning

Vogelstein, B., and Kinzler, K. W. (2004). Cancer genes and the pathways they control. *Nat Med* 10, 789.
 Futreal, P. A., Coin, L., Marshall, M., Down, T., Hubbard, T., Wooster, R. Rahman, N., and Stratton, M. R. (2004). A census of human cancer genes. *Nat Rev Cancer* 4, 177.
 Sawyers, C. (2004). Targeted cancer therapy. *Nature* 432, 294–297.
 Arteaga, C. L., and Baselga, J. (2004). Tyrosine kinase inhibitors: why does the current process of clinical development not apply to them? *Cancer Cell* 5, 525–531.
 Klein S, McCormick F, Levitzki A. (2005). Killing time for cancer cells. *Nat Rev Cancer* 5, 573–80.

ARNE ÖSTMAN DOCENT, INSTITUTIONEN FÖR ONKOLOGI-PATOLOGI CANCERCENTRUM, KAROLINSKA INSTITUTET



EXPLOSION AV MÅLRIKTADE BEHANDLINGAR

”Kombinationsbehandlingarna har potential att snabbt bli oräkneliga”

Målriktade behandlingar av cancer har visat imponerande resultat de senaste åren. Betydelsen av blodkärlstillväxt, eller angiogenes, för tumörens förmåga att växa sig stor är central för de nya behandlingsformerna, som ofta är en kombination av flera droger. Men än återstår mycket arbete med att utforska de möjliga kombinationerna, skriver **Kristian Pietras**, docent vid Ludwig-institutet, Karolinska Institutet, Stockholm.

Förväntningarna har varit höga på den nya typ av läkemedel mot cancer som kallas targeted therapeutics eller målriktad terapi. Under de senaste åren har imponerande resultat från prekliniska studier drivit upp förhoppningarna och det har funnits en stor optimism inför den fortsatta utvecklingen.

De första kliniska studierna med trastuzumab (Herceptin) och imatinib (Glivec) visade också på en anslående behandlingsnytta hos patienter med bröstcancer respektive kronisk myeloid leukemi. De visade därmed på ett övertygande sätt potentialen hos denna typ av substanser, samtidigt som det illustrerade hur förståelse för grundläggande biologiska principer kan inspirera utvecklingen av nya former av läkemedel.

Fortsatta studier med målriktade droger som enskild behandling har emellertid inte svarat mot förväntningarna. Behandlingsnyttan har varit modest och patientgrupperna som har gagnats av behandlingen har varit förhållandevis små. Besvikelserna har tydliggjort att vi ännu inte till fullo förstår i vilket sammanhang vi ska använda målriktade droger och vilken patient som har mest att vinna av behandlingen.

MÅL FÖR BEHANDLINGSSTRATEGIER

Det är tydligt att för att uppnå goda behandlingsresultat med målriktade läkemedel behöver vi utforska kombinationer av droger som bygger på rationella

behandlingsstrategier. Försök med musmodeller har understrukit bilden av en tumör som ett kommuniserande organ med flera olika typer av stödceller.

Det tydligaste exemplet är kanske den stora betydelsen blodkärlstillväxt, eller angiogenes, har för tumörens förmåga att växa sig stor nog för att bli kliniskt relevant. Sambehandling med riktade droger mot mål på olika celltyper, eller flera mål på samma celltyp, framstår som en attraktiv väg för att attackera flera av tumörens försörjningssystem och därmed förhöja behandlingsnyttan.

Utvecklingen av målriktade droger har hittills framför allt riktat in sig på tre olika mål. Droger som blockerar signalering via tillväxtfaktorfamiljen epidermal growth factor (EGF) slår mot en stor mängd av epiteliäl tumörceller med förhöjd signalering från en eller flera av receptorerna.

Det stora flertalet av anti-angiogena behandlingar som är under utveckling utgår från hämning av tillväxtfaktorn vascular endothelial growth factor (VEGF), eller dess receptor, beroende på



det väl dokumenterade beroendet av denna faktor för endotelcellers tillväxt.

Slutligen har en mängd olika läkemedel hämmande aktivitet mot receptorer för platelet derived growth factor (PDGF), som uttrycks av perivaskulära och stromala celler i tumören. Läkemedel mot dessa mål har kommit långt i utvecklingen och finns tillgängliga för att ges tillsammans med varandra, eller med konventionella cellgifter, för att åstadkomma behandlingsvinster (figur 1).

Nedan diskuteras de kombinationsbehandlingar som kommit längst i den kliniska utvecklingen, samt olika strategier som varit särskilt löftesrika i djurstudier.

KOMBINATIONER AV LÄKEMEDEL

Ett naturligt sätt att öka effekten av cancerbehandlingar är att kombinera olika läkemedel riktade mot tumörcellerna själva. Principen har redan använts framgångsrikt under lång tid genom att sambehandla tumörsjukdomar med kemoterapeutiska substanser som har icke överlappande biverkningsprofiler. Med

”Förväntningarna har varit höga på den nya typ av läkemedel mot cancer som kallas målriktad terapi.”

utvecklingen av målriktade läkemedel uppenbarar sig dessutom möjligheten att testa rationella strategier med nya typer av droger som gör tumörcellen mer känslig för traditionella cellgifter.

Det första målriktade läkemedlet som blev godkänt för behandling av patienter var trastuzumab, som är en humaniserad antikropp mot HER2-receptorn i EGF-receptorfamiljen. Ungefär 25 procent av alla brösttumörer har ett dokumenterat överuttryck av HER2, och inom denna grupp erhåller patienter med metastaserande cancer signifikanta behandlingsfördelar vid behandling med trastuzumab tillsammans med cellgiften paclitaxel.

Dennis Slamon och kollegor vid University of California i Los Angeles rapporterade under 2001 en dramatisk ökning i tid till progression (7,2 månader mot 4,5 månader med enbart cellgifter),

samt en ökad överlevnad efter ett år (79 procent mot 68 procent) i en stor fas 3-studie av bröstcancerpatienter. Dessutom presenterades två nya studier av patienter som uppvisade ett tidigare stadium av sjukdomen vid årets stora ASCO-möte, med uppseendeväckande resultat, både med avseende på långtidsöverlevnad och på utvecklandet av metastaser.

Ett flertal antikroppar eller tyrosinkinashämmare som hämmar EGF-receptorn är under klinisk utveckling, till exempel cetuximab (Erbix), erlotinib (Tarceva) och gefitinib (Iressa). Även dessa håller på att testas för bruk tillsammans med cellgifter i en mängd olika indikationer, till exempel mot metastaserande cancer i bukspottkörteln, och tidiga rapporter beskriver lovande resultat. Intressant är också pågående studier av kombinationen EGF-receptorhämmare och trastuzumab, då EGF-receptorn

och HER2-receptorn i många fall bildar heterodimeriserade signaleringskomplex.

VERKAN LIVLIGT DEBATTERAD

Verkningsmekanismen för strategin att kombinera cellgifter med anti-angiogena behandlingar är livligt debatterad. Rakesh Jain från Harvard menar att behandlingssynergien paradoxalt nog kommer sig av en ökad transport av cellgift in i tumören. Intuitivt skulle man tro att en angiogeneshämmare borde sänka tillförseln av cellgift genom att förstöra blodkärlen som är läkemedlets väg in i tumören. Men blodkärl i tumörer är ofta dilaterade, slingriga och läckande, och har därför sänkt funktion med avseende på utbytet av blodburna molekyler.

Bevis från djurstudier anförs av Jain, som hävdar att VEGF-hämmare "normaliserar" tumörens kärlbädd och därmed förbättrar transporten över kärlväggen, samt leder till en ökad leverans av cellgift till vävnaden, trots färre blodkärl.

Det första målriktade läkemedlet som godkändes för kliniskt bruk och som slår mot en annan celltyp än tumörcellen är bevacizumab (Avastin). Bevacizu-

mab är en humaniserad antikropp som binder och neutraliserar VEGF och därmed hämmar tumörens angiogenes.

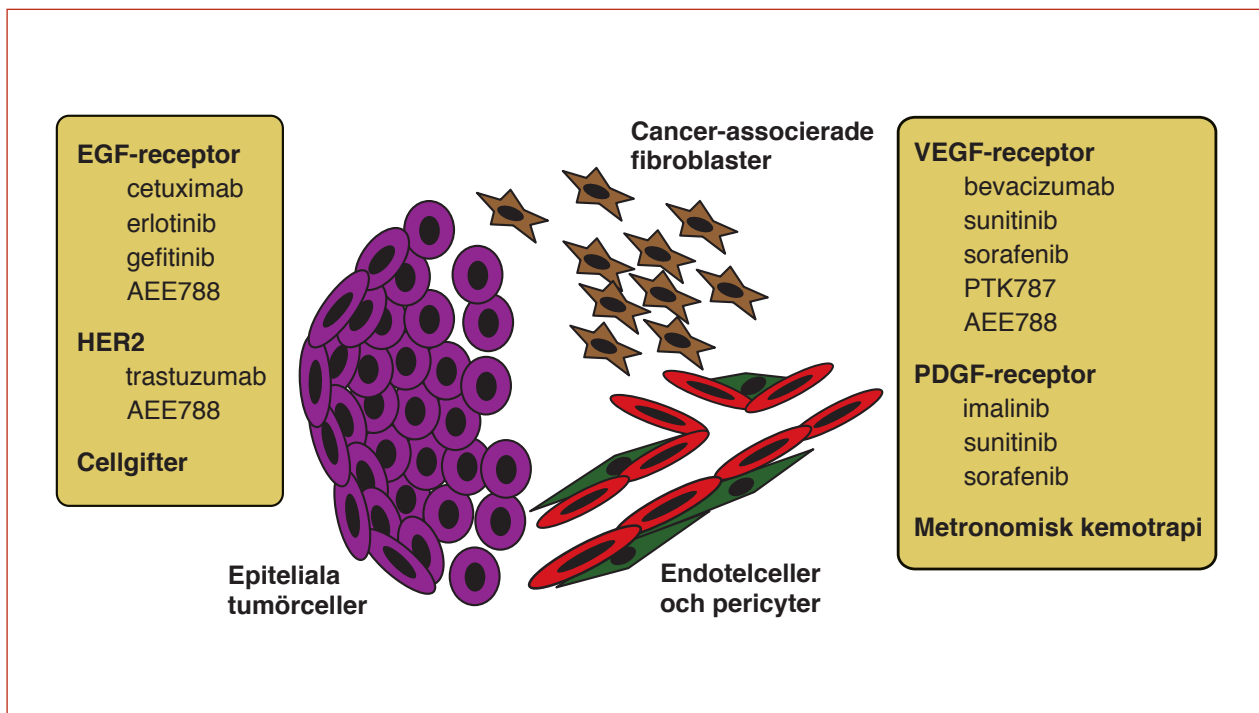
I kombination med 5-FU-baserade cytostatikakurer är bevacizumab första val för behandling av metastaserande kolorektalcancer, med en ökning av medianöverlevnaden från 15,6 till 20,3 månader jämfört med enbart cellgiftsbehandling, samt en ökning av behandlingsrespons från 35 procent till 45 procent.

Positiva effekter av att kombinera bevacizumab med cellgifter har också rapporterats från fas 3-studier av patienter med icke småcellig lungcancer. Även andra VEGF-hämmare utvecklas för kombinationsbehandling med cellgifter, som till exempel PTK787 för behandling av metastaserande kolorektal cancer, även om de första rapporterna talar om en något sämre effekt än för bevacizumab.

Ytterligare studier testar andra sätt att slå mot tumörcellerna i kombination med en mängd former av anti-angiogena behandlingar. Ett flertal undersökningar använder sig av EGF-receptorhämmare i olika kombinationer med främst bevacizumab, men det krävs fler och större studier innan något kan sägas om behandlingsnyttan.

Ett principiellt annorlunda sätt att kombinera anti-angiogen behandling med cellgifter presenterades nyligen i en djurstudie av Douglas Hanahan från University of California i San Francisco. Terapin bygger på tidigare studier som visat att även endotelceller dödas av traditionella cellgifter om de ges i låga doser, vilket möjliggör långa behandlingsperioder utan uppehåll.

Denna typ av behandling, så kallad metronomisk cellgiftsbehandling, har fördelen att ge väldigt få biverkningar då doserna är så låga som en tiondel av normala doser. Den undviker också resistensutveckling, eftersom målet är de genetiskt stabila endotelcellerna. För att maximera effekten av terapin föreslog Hanahan att man efter en initial behandling med höga doser av cellgifter bör byta behandlingsform till metronomisk anti-angiogen cellgiftsterapi som kan ges under lång tid och i tablettform. I djurstudier gav denna chemo-switch-strategi bättre resultat än de enskilda behandlingarna och den var speciellt lovande om man dessutom inkluderade andra angiogeneshämmare i behandlingsschemat.



En tumör är uppbyggd av ett flertal olika celltyper, såsom epitelia tumörceller (lila), endotelceller (röda), pericyter (gröna) och fibroblaster (bruna), som på olika sätt bidrar till cancers progression. Målriktade läkemedel som slår mot signalvägar i olika celltyper (se gula rutor) kan kombineras med varandra eller med konventionella cellgifter för att uppnå maximal behandlingsvinst.

"Besvikelserna har tydliggjort att vi ännu inte till fullo förstår i vilket sammanhang vi ska använda målriktade droger och vilken patient som har mest att vinna av behandlingen."

KOMBINERAD ANGIOGENESHÄMNING

Förhoppningen från prekliniska studier om dramatisk behandlingsnytta med anti-angiogena behandlingar har ännu inte till fullo realiserats i kliniken, även om godkännandet av bevacizumab var ett steg på vägen. Fördelarna med denna typ av behandling, till exempel att anti-angiogena läkemedel förväntas vara mer generella än dagens läkemedel, då alla solida tumörer är beroende av en god blodkärlsförsörjning, gör att forskningen för att finna vägar att förbättra effekterna av angiogeneshämmare är intensiv.

Den förhållandevis låga graden av biverkningar av anti-angiogena terapier gör att det är enkelt att testa kombinationer av olika behandlingsstrategier. Följaktligen pågår en stor mängd kliniska studier som kombinerar flera strategier för angiogeneshämning. Efter positiva resultat från djurstudier har en behandlingsstudie som kombinerar bevacizumab med metronomisk kemoterapi genomförts. Patienter med äggstockscancer visade på lovande terapivar, även om större randomiserade studier måste genomföras innan den definitiva nyttan kan avgöras.

Pericyter är glattmuskel-liknande celler som står i nära förbindelse med endotelceller i kapillärer. Man tror att pericyter, förutom att utgöra ett fysiskt stöd, tillhandahåller tillväxt- och överlevnadsstimulerande signaler till endotelcellen genom den täta associationen dem emellan. Genetiska musstudier har visat att pericyter är beroende av tillväxtfaktorn PDGF för överlevnad och korrekt funktion i blodkärlsväggen. Blockering av PDGF-receptorn leder till en sänkt grad av association mellan pericyter och endotelceller, och slår således ut samspelet mellan de två celltyperna.

Flera olika prekliniska behandlingsstudier har nyligen visat att genom att kombinera PDGF-hämmare med behandlingar som slår mot endotelceller,

till exempel VEGF-hämmare eller metronomisk kemoterapi, uppnår man betydande behandlingssynergier. Kliniska studier av kombinationen bevacizumab och imatinib är i tidiga stadier, bland annat för behandling av malignt melanom.

BEHANDLING AV STROMALA CELLER

Nya studier tyder på att även celler i den stromala vävnaden, till exempel fibroblaster och inflammatoriska celler, bidrar till processer såsom angiogenes och metastasering.

En av de utmärkande egenskaperna för tumörvävnadens fysiologi jämfört med normala vävnader är ett onaturligt högt interstitiellt vätskestryck. Man tror att det höga vävnadstrycket utgör en barriär för transporten av läkemedel från blodbanan in i tumören.

Sedan tidigare var det känt att fibroblaster i normal bindväv aktivt kan påverka vävnadstrycket, och att denna reglering står under kontroll av PDGF. Med denna kunskap som grund visade Arne Östman med kollegor på Ludwigsinstitutet för cancerforskning i Uppsala i flera djurstudier att blockering av PDGF-receptorn ledde till ett sänkt vävnadstryck i tumörer, samt att detta i sin tur gav upphov till ett ökat upptag av cellgifter specifikt i tumörvävnad.

I behandlingsstudier visades en dramatisk ökning av effekten av cellgiftsbehandling om den gavs i kombination med en trycksänkande behandling med PDGF-hämmare. Förutom att dessa studier ger hopp om en generell strategi för att öka effekten av nuvarande behandlingar, eftersom PDGF och dess receptorer är uttryckta i fibroblaster och/eller pericyter i ett flertal av de största cancerformerna, visar de på potentialen av att använda droger riktade mot cancerassocierade fibroblaster för att vinna behandlingsfördelar.

INNEBOENDE KOMBINATIONSAKTIVITET

För bara tio år sedan tävlade läkemedelsföretagen om att ta fram den mest specifika tyrosinkinashämmaren, eftersom man trodde att den höga specificiteten skulle minska biverkningarna och ge upphov till mer selektivt dödande av tumörcellerna. I dag är situationen delvis annorlunda beroende på att biverkningsprofilen för målriktade droger visat sig vara till stora delar gynnsam, samt att det har blivit mer tydligt att man i många fall inte uppnår tillräcklig behandlingsnytta genom att endast blockera en signalväg. Således utvecklas nu en mängd målriktade droger som har ett brett inhibitionsspektrum och som kan slå mot flera olika mål och celltyper i tumören samtidigt.

Längst i utvecklingen har sunitinib (SU11248/Sutent) kommit. Sunitinib har uppvisat spektakulära behandlingsresultat hos patienter med gastrointestinala stromatumörer (GIST) genom blockering av tyrosinkinase-receptorn c-kit, som är muterad i en stor andel av denna typ av tumörer. Förutom den direkta effekten på tumörcellerna hämmar sunitinib även VEGF-receptorn och PDGF-receptorn, och blockerar därmed samtidigt två olika angiogena signalvägar.

Även imatinib har använts framgångsrikt för behandling av GIST, då denna substans förutom PDGF-receptorn också hämmar c-kit. Emellertid är det ännu oklart om det är kombinationen av mål som gör behandling med sunitinib och imatinib så gynnsam, eller om dessa tumörer är speciellt beroende av signalering genom c-kit. Sunitinib förväntas bli godkänd för behandling av GIST-patienter inom kort och studeras nu även i stor skala för behandling av andra cancerformer.

I likhet med sunitinib hämmar den experimentella drogen sorafenib (BAY 43-9006) c-kit, samt VEGF- och PDGF-



”Således går vi mot en situation där antalet potentiella kombinationsbehandlingar snabbt blir oräkneliga och där svårigheterna kommer att bestå i att sortera ut rätt behandlingsschema och konstellation av läkemedel för varje individ.”

receptorn. Sorafenib inhiberar utöver detta det intracellulära kinaset raf, en viktig del i den proliferativa signalkaskaden i tumörceller. Utomordentligt lovande resultat, till exempel en fördubbling av progressionsfri överlevnad, har rapporterats från en stor fas 3-studie där sorafenib använts för behandling av njurcancer.

I en något tidigare utvecklingsfas befinner sig AEE788, som har ett inhibitionsspektrum som innefattar VEGF-receptorn, EGF-receptorn och HER2. Således riktar sig behandling med AEE788 mot både endotelceller och tumörceller och kliniska studier pågår bland annat för behandling av glioblastom.

PERSPEKTIV

Mångfalden av målriktade läkemedel är redan i dag stor och den kliniska utvecklingen av dessa substanser som enskilda behandlingar eller i kombination med dagens standardbehandling går fort. Samtidigt finns det ytterligare potential att förhöja behandlingsnyttan genom att kombinera olika målriktade läkemedel, en strävan som bör underlättas av att fler målriktade droger blir godkända för kliniskt bruk och således kan användas fritt av onkologisamhället.

Nya rationella kombinationer blir uppenbara i takt med att basal och prekli-

nisk forskning utröner nya signalvägar av speciell betydelse för olika cancerformer. Det är dessutom av största vikt att den molekylära profileringen av tumören före behandling utvecklas så att endast läkemedel som slår mot befintliga mål används i en skräddarsydd behandling av patienten.

Således går vi mot en situation där antalet potentiella kombinationsbehandlingar snabbt blir oräkneliga och där svårigheterna kommer att bestå i att sortera ut rätt behandlingsschema och konstellation av läkemedel för varje individ. I detta sammanhang kommer tillgången av relevanta och sjukdomsspecifika genetiska musmodeller av cancer att vara av ökande vikt.

Förutsatt att man kan bekräfta modellernas förutsäggande värde kommer den prekliniska forskningen att stiga i betydelse genom sin möjlighet att förhållandevis snabbt och billigt lägga grunden till den kliniska utvecklingen av behandlingsstrategier. Det är därför av största angelägenhet att den gränsöverbryggande forskningen får stort utrymme framöver och att en förbättrad kommunikation mellan klinik och preklinisk uppmuntras för att maximal nytta av de nya målriktade läkemedlen ska komma patienten till del.

Fördjupad läsning

Shawver LK et al., Smart drugs: tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy. *Cancer Cell*. 2002; 1(2):117-23.

Pegram MD et al., The molecular and cellular biology of HER2/neu gene amplification/overexpression and the clinical development of herceptin (trastuzumab) therapy for breast cancer. *Cancer Treat Res*. 2000; 103:57-75.

Jain RK, Normalization of tumor vasculature: an emerging concept in antiangiogenic therapy. *Science*. 2005; 307(5706):58-62.

Ferrara N et al., Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer. *Nat Rev Drug Discov*. 2005; 3(5):391-400.

Heldin CH et al., High interstitial fluid pressure - an obstacle in cancer therapy. *Nat Rev Cancer*. 2004; 4(10):806-13.

Pietras K et al., PDGF receptors as cancer drug targets. *Cancer Cell*. 2003; 3(5):439-43.





MÅLRIKTAD

Implikationer för molekylär diagnostik

Cancer är en genetisk sjukdom, där maligna celler har uppkommit genom klonal expansion som en följd av somatiska mutationer. Gener som direkt bidrar till cancer brukar grovt delas in i tre kategorier – onkogener, tumörsuppressorgener och DNA-stabilitetsgener. Defekter i stabilitetsgener leder i första hand till en ökad mutationsfrekvens som kan resultera i aktivering av onkogener och deaktivering av tumörsuppressorgener, vilket i sin tur kan medföra en selektiv tillväxtfördel för muterade celler så att cancer uppkommer.

Över 100 dominant verkande onkogener har hittills identifierats, och av dessa utgör proteinkinaserna den största

gruppen med strukturell homologi. Tumörbiologin och cancergenetiken har på allvar närmat sig den kliniska vardagen i och med att ett flertal hämmare mot tyrosinkinaser har utvecklats. Vi vill i denna artikel sammanfatta några av de insikter som de kliniska studierna med tyrosinkinashämmare (TKI) har givit, och även skissera vad detta innebär för den molekylära diagnostiken av cancer.

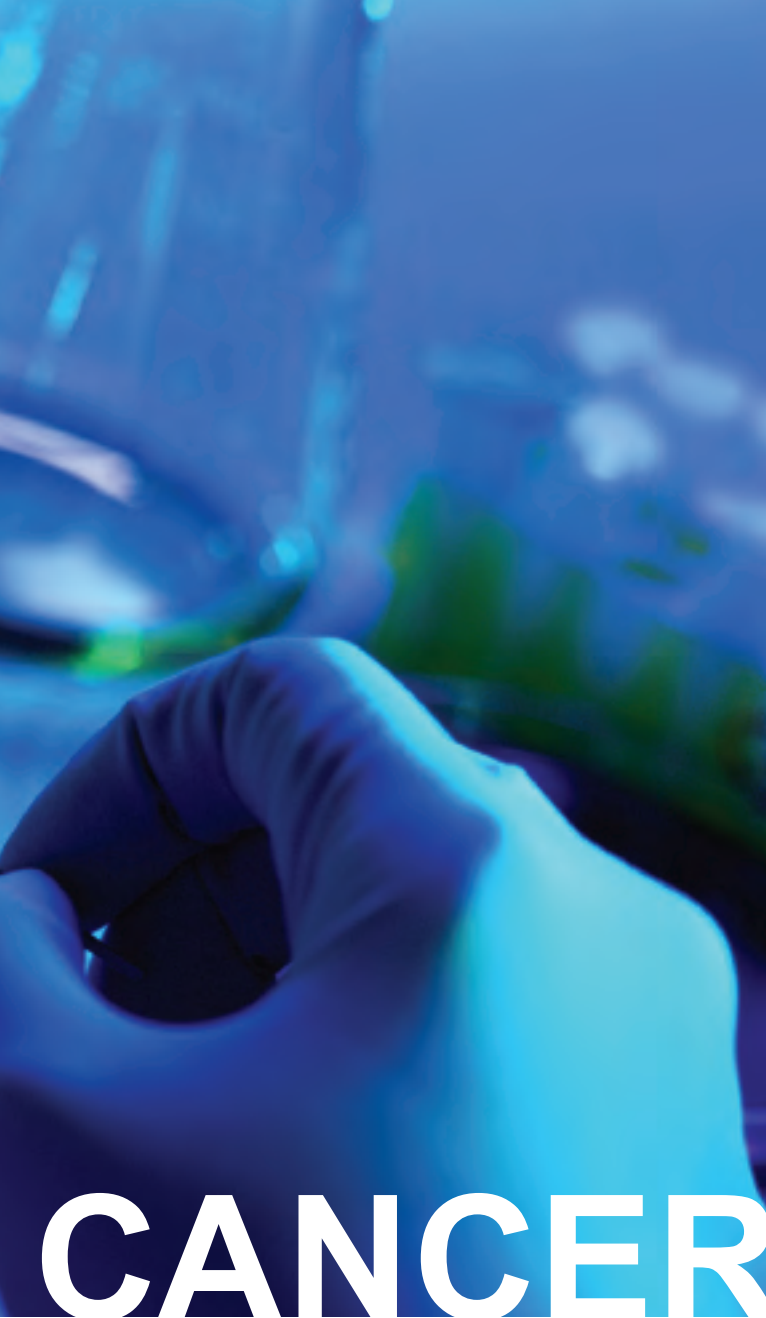
PRINCIPEN HÅLLER

Utvecklingen av trastuzumab (Herceptin) och imatinib (Glivec) har tydligt visat att aktiverade onkogener utgör relevanta mål för cancerbehandling. ERBB2 (HER2) (gens och allelers namn kursiveras i OiS för att skilja dem från pro-

teinets med samma namn, red) är ett tyrosinkinas som är aktiverat via genomisk amplifiering i cirka 25 procent av invasiv bröstcancer. Inhibition av ERBB2 med antikroppen trastuzumab har visat sig ge mycket signifikanta effekter på sjukdomsfri överlevnad och total överlevnad.

Det finns två principiellt viktiga lärdomar att dra från dessa studier:

1. De tidiga resultaten i HER2-positiv avancerad sjukdom var mycket lovande, men man hade antagligen inte nått statistisk signifikans om man hade gjort studien i en oselektad patientpopulation. Således är en korrekt selektion av patienter baserad på molekylärgenetiska kunskaper av yttersta vikt.



Framgångarna för målriktad cancerterapi är en följd av att vi numera bättre kan definiera precisa molekyllära lesioner av betydelse för sjukdomsutvecklingen. Men det krävs en större stringens i planeringen av framtida kliniska studier där man tydligare integrerar kliniska, histopatologiska och molekyllär-genetiska data, skriver doktor **Hans Boström**, Klinisk Genetik, Akademiska sjukhuset i Uppsala, och professor **Monika Nistér**, Cancercentrum, Karolinska Institutet.

CANCERTERAPI

2. Resultat av adjuvanta trastuzumabstudier som offentliggjordes tidigare i år visade att tillägg av trastuzumab till olika cytostatikaregimer innebär en förbättring av den progressionsfria överlevnaden med cirka 50 procent. Jämfört med resultaten i avancerad sjukdom är det tydligt att den relativa fördelen av behandlingen är större ju tidigare den påbörjas. Det kan förklaras med att sjukdomen i tidig fas är kritiskt beroende av den aktiverade onkogenen, medan i mer avancerad sjukdom kan klonal evolution ha medfört sekundära mutationer som gör cancercellerna mindre känsliga för den målriktade terapin.

Kanske kan det klassiska tillvägagångssättet inom onkologin att utföra tidiga fas I/II-studier i avancerad sjukdom här medföra ett problem, då en sann effekt av en målriktad cancerterapi i ett tidigare skede av sjukdomen kan missas.

Samma argument kan lyftas fram från imatinibstudierna vid kronisk myeloisk leukemi (KML), där bäst respons har setts i kronisk fas, med gradvis sämre resultat i accelererad fas och blastkris. Imatinib har utgjort en modell för utvecklingen av andra målriktade cancerterapi, dels på grund av att det var den första utvecklade tyrosinkinashämmaren, och dels för de häpnadsväckande resultat som tidigt sågs vid behandling av KML, där imatinibterapi inducerar komplett cytogenetisk remission hos över 80 procent av patienter i kronisk fas. KML karakteriseras av en patognomon så kallad philadelphiakromosom som uppkommer som en följd av en translokation mellan kromosomerna 9 och 22. Den resulterande fusionsgenen, BCR-ABL, producerar ett konstitutivt aktivt tyrosinkinas som driver den maligna klonen.

GENEXPRESSION INTE NOG

Imatinib hämmar utöver BCR-ABL även receptortyrosinkinaserna c-KIT och PDGFR, och flera studier har bekräftat konceptet att hämning av det aktiverade tyrosinkinaset är mycket verksamt även vid andra sjukdomar, särskilt gastrointestinala stromacellstumörer (GIST).

Erfarenheten av imatinib vid GIST har belyst en annan princip: Genexpression är inte tillräckligt för att förutsäga respons. Man bör poängtera vikten av "target activation", det vill säga kravet att klarlägga om ett visst målproteins aktivitet är kritiskt avgörande för tumörens växt, då det annars finns en risk att man felaktigt förväntar sig positiva behandlingsresultat enbart från expressionsmönster erhållna med immunhistokemi.

GIST karakteriseras av en hög expression av c-KIT, ett tyrosinkinas som

"Över 100 dominant verkande onkogener har hittills identifierats, och av dessa utgör proteinkinaser den största gruppen med strukturell homologi."

hämmas effektivt av imatinib. I GIST-studierna sågs emellertid en partiell respons på endast 16 procent hos de patienter som hade en normal, icke-muterad, form av c-KIT, medan hos patienter med en aktiverande mutation i exon 11 av c-KIT noterades en partiell respons på hela 82 procent.

Även om detta visar på betydelsen av en aktiverande mutation, så sågs trots allt en partiell respons på 16 procent i icke-muterad c-KIT, och det var bättre än tidigare resultat med kemoterapi. Hade alltså imatinib en viss aktivitet även mot icke-muterad c-KIT?

Svaret var här primärt åter "nej" - majoriteten av de c-KIT-mutationsnegativa patienterna som svarade på behandling hade i stället aktiverande mutationer i ett annat imatinibtarget, PDGFR alfa.

Ett muterat tyrosinkinaset förefaller alltså utgöra ett attraktivt mål för läkemedel. Bilden är dock mer komplex. Imatinib är till exempel högggradigt effektivt även mot dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP), men här är inte den drivande onkogenen ett tyrosinkinaset, utan i stället dess aktiverande ligand, PDGFB. Defekten utgörs här av en translokation som leder till en fusion mellan collagen1-alpha1 och PDGFB, liganden till PDGF-receptor beta. Liknande indirekta mekanismer kommer säkerligen att identifieras även i andra tumörformer.

RESISTENS MOT TKI

Man kan ställa upp följande hypotes: Om en tumör är kritiskt beroende av en aktiverad onkogen, så kommer resistens mot en målriktad terapi i första hand att yttra sig som mutationer som bevarar tyrosinkinasetts aktivitet men gör terapin verkningslös. Detta var också det något förvånande resultatet när man undersökte imatinib-resistens vid KML. I stället för att finna kloner som gjort sig oberoende av BCR-ABL-signaleringsväg, så uppvisade resistent kloner punktmutationer

i BCR-ABL som direkt eller indirekt interfererade med imatinibs bindning.

Andragenerationens BCR-ABL-hämmare som är mindre känsliga för de punktmutationer som stör imatinibs funktion har redan utvecklats, AMN107 och BMS-354825. Bägge dessa substanser har visat sig verksamma mot samtliga beskrivna resistensmutationer i BCR-ABL utom en, T315I. Aminosyran T315 svarar för en direkt vätebindning till läkemedlet, och intressant nog är T315I-substitutionen helt analog med en nyligen upptäckt aminosyrasubstitution i EGF-receptorn, T790M, som förmedlar resistens mot gefitinib (Iressa) och erlotinib (Tarceva).

Det talar för att denna typ av resistensutveckling kan vara ett generellt fenomen vid TKI-terapi. Då resistent kloner förefaller existera redan innan behandling påbörjas, ger detta starka argument för behovet av kombinationsterapi, något som diskuteras närmare i en annan artikel i detta nummer av OiS.

KOMPLEXA RESULTAT MED EGFR TKI

Ovanstående principer har nu börjat testas på andra cancersjukdomar, med varierande resultat. Det främsta exemplet är utvecklingen av EGFR-hämmarna erlotinib och gefitinib, där det publicerats över 20 studier i non-small-cell lung cancer (NSCLC). Vid analys av dessa resultat bör man emellertid ta hänsyn till flera av de faktorer som nämnts ovan, till exempel om studien gjorts i tidigt eller sent skede av sjukdomen, om en kritisk sjukdomsdrivande mekanism som involverar EGFR-signaleringsväg tydligt har identifierats och så vidare.

En genomgång av kliniska studier med gefitinib vid NSCLC visar att andelen patienter som svarar på behandlingen i oselektat patientmaterial ligger kring 10–20 procent, med klart högre respons hos icke-rökare ("aldrig-rökare") jämfört med rökare, kvinnor jämfört med män, asiater jämfört med amerikaner/européer och patienter med adeno-

carcinom jämfört med andra histologiska grupper. Intressant nog korrelerar dessa fynd fullständigt med frekvensen av EGFR-mutationer i sagda grupper. Data från 13 studier där man sett på mutationer vs respons visar att patienter med EGFR-mutation utgjorde 73 procent av responders, men bara 7 procent av non-responders. Om man vänder på frågan är det dock endast cirka hälften av patienter med mutation som svarar på EGFR TKI-behandling. Det bör dock noteras att dessa mutationer inte är helt kartlagda, och vissa av dem kanske snarare indikerar resistens mot TKI-behandling än respons.

Man har även funnit negativa prediktorer för respons på EGFR TKI-terapi: I lungcancer med mutationer i K-RAS finns hittills endast ett beskrivet fall med respons på gefitinib eller erlotinib. Vidare har en god respons noterats på TKI i hjärntumörer som karakteriseras av en EGFR vIII-mutation, men endast om PTEN (PI3K/Akt)-signaleringsvägen är intakt. Således verkar såväl närvaro av muterat K-RAS som förlust av PTEN vara förenat med dålig respons på erlotinib/gefitinib, i alla fall i vissa tumörformer.

Slutligen har man visat att utöver aktiverande mutationer i EGFR är även genomisk amplifiering av EGFR en positiv prediktor för respons i NSCLC, dock inte lika stark som mutation. Cirka 30 procent av patienter med genomisk amplifiering kan förväntas svara på TKI-behandlingen. Då genomisk amplifiering korrelerar väl med uttrycksnivåer av proteinet kan en motsvarande korrelation för nivå av EGFR-immunhistokemisk färgning vid NSCLC ses.

SIGNALERINGSNÄTVERK OCH CANCER

Hur ska man då förhålla sig till dessa komplexa och bitvis förvirrande data? Det förefaller självklart att målriktad cancerterapi kan förväntas ha ett kliniskt värde i de situationer där målet (i detta fall tyrosinkinaset) är relevant för sjuk-



domsutvecklingen. Svårigheten uppstår när detta ska definieras i detalj. Från ovanstående exempel är det tydligt att ett muterat tyrosinkinaset ofta kan utgöra ett framgångsrikt target, och i tabell 1 visas några ytterligare exempel på identifierade mutationer i onkogener där målriktad terapi kan bli aktuell.

Endast överuttryck av ett icke-muterat tyrosinkinaset är dock en svag prediktor för respons, om inte överuttrycket är kopplat till genomisk amplifiering av onkogenen. Man kan spekulera i att detta skil-

"Den kliniska effekten av trastuzumab och imatinib har visat på relevansen av att blockera aktiverade tyrosinkinaser vid specifika cancerformer."

jer ut primärt överuttryck, som är mekanistiskt för sjukdomen, från sekundärt överuttryck, som snarare kan spegla en cancercell i signaleringskaos.

Vidare antyder resultaten ovan att vi eventuellt fokuserar för starkt på det individuella tyrosinkinaset, och i stället bör se signaleringsnätverken som de primära kretsar som aktiveras eller deaktiveras vid cancer. Detta exemplifieras av resultaten med imatinib vid DFSP, där det var en muterad ligand som drev tyrosinkinaset. Ännu tydligare bild ger det faktum att muterat K-RAS inte förefaller existera samtidigt som EGFR-mutationer, vilket är i överensstämmelse med framlagda hypoteser att en generell "exklusivitetsprincip" kan föreligga vid cancerutveckling, där endast en gen i samma mekanistiska nätverk är muterad åt gången, då konsekvensen för nätver-

kets signalering och cellens maligna potential kan vara likartad.

IMPLIKATIONER FÖR MOLEKYLÄR DIAGNOSTIK

Med de senaste årens framgångar vad det gäller målriktad terapi, särskilt tyrosinkinashämmare, har vi gått från en tid när vi behandlade en patient enbart på basen av en histologisk bild till att nu också kunna definiera precisa moleky-lära lesioner av betydelse för sjukdomsutvecklingen.

De delvis motsägelsefulla responsdata som kommit från bland annat studierna med EGFR-inhibitorer sänder emellertid en signal om att det krävs en större stringens i planeringen av framtida kliniska studier. Man kan hävda att det över huvud taget inte borde vara tillåtet att starta en onkologisk studie utan välplanerade "korrelativa" projekt, där man tydligare kan integrera kliniska, histopatologiska och moleky-lärgenetiska data. Möjligheten att genomföra sådana gränsöverbryggande projekt är helt beroende av tillgång till vävnadsmaterial från just de tumörer som ska behandlas.

Tillgång till vävnadsmaterial. Såväl tumörmaterial som blodprov bör samlas in från varje enskild patient före stu-

diens start, under behandling, och efter avslutad studie. Man bör också betona vikten av att få in material i händelse av progression, då man eventuellt kan hitta nyuppkomna mutationer som kan förklara den uppkomna resistensen. För diverse genetiska analyser är det viktigt att inte endast få formalinfixerat material, utan helst även färskfrusen vävnad.

Slutligen bör man poängtera att då en tumör utgörs av en blandad cellpopulation måste man försöka anrika för cancerceller för att undvika falskt negativa resultat. Det kan göras till exempel med lasermikrodissektion eller sortering med avseende på ytantigener. Här, liksom vid alla andra analyser, är det av största vikt att man har representativt tumörmaterial, och histomorfologisk bedömning ska alltid ligga till grund för val av material att analysera och ingå i utvärderingen av resultatet.

Riktade analyser. Detektion av mutationer i relevanta onkogener är en självklarhet, men man bör känna till att då en sekvenseringsreaktion har relativt begränsad sensitivitet så kan det vara nödvändigt att komplettera med känsligare metoder, till exempel alllespecifik PCR, särskilt i de fall då man inte har en helt ren cellpopulation. Man bör också söka

••• tema targeted therapy

påvisa förekomst av genomisk amplifiering, translokationer och andra större rearrangemang (till exempel EGFR vIII), då dessa är sanna genetiska förändringar som kan leda till aktivering av tyrosinkinaset.

Genomisk amplifiering och translokationer kan identifieras med fluorescent in situ-hybridisering (FISH), medan andra större rearrangemang kan kräva andra molekyldiagnostiska metoder, till exempel multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA).

Som nämnts ovan bör man även kunna studera relevanta signaleringsnätverk

avseende fosforyleringsstatus, såväl som andra posttranslationella förändringar och eventuellt även göra en utökad mutationsscreening. Utveckling av molekylär cancerdiagnostik kräver med andra ord kunskaper i grundläggande tumörbiologi och cancergenetik.

Genomiska analyser. Miniaturisering och annan teknikutveckling har lett till att vi nu kan genomföra storskalig analys av vårt genom (DNA), transkriptom (RNA) eller proteom (proteiner) med olika metoder.

En av de mer framgångsrika metoderna för detektion av kromosomala dele-

tioner eller amplifierade områden kallas komparativ genomisk hybridisering (CGH). CGH har sammankopplats med chipteknologi i så kallad array-CGH, som är en screeningmetod med avsevärt högre detaljnoggrannhet än konventionell cytogenetik.

cDNA microarray ger en möjlighet att semikvantitativt studera uttrycket av RNA, och denna teknik att få en bild av en cells transkriptom har redan visat sig vara mycket framgångsrik för profilering av tumörer avseende diagnostiska grupperingar, riskstratifieringar och så vidare.

Proteomanalyser av tumörmaterial

ETT URVAL ONKOGENER MED SOMATISKA MUTATIONER I HUMAN CANCER		
Gen	Somatisk mutationstyp	Cancerformer
ABL	Translokation	Kronisk myeloisk leukemi, ALL
AKT2	Amplifiering	Ovarie, bröst
ALK	Translokation	Anaplastiskt storcelligt lymfom
BRAF	Aktiverande punktmutation	Melanom, colon, thyroidea
EGFR	Aktiverande punktmutation, amplifiering	NSCLC, glioblastom
ERBB2 (HER2)	Amplifiering	Bröst, ovarie
FES	Aktiverande punktmutation	Colon
FGFR1-3	Translokation	Lymfom, ventrikel, urinblåsa
FLT3, 4	Aktiverande punktmutation	Leukemi, angiosarkom
FOX01A, 3A	Translokation	Rhabdomyosarkom, leukemier
JAK2	Aktiverande punktmutation, translokation	Myeloproliferativa sjuk., leukemi
KIT	Aktiverande punktmutation	GIST
K-RAS, N-RAS	Aktiverande punktmutation	Pancreas, colon, NSCLC
NTRK1, 3	Aktiverande punktmutation, translokation	Thyroidea, bröst, colon
PDGFB	Translokation	Dermatofibrosarkom
PDGFRA	Aktiverande punktmutation, translokation	GIST, hypereosinofilt syndrom
PDGFRB	Translokation	Kronisk myelomonocytleukemi
PI3KCA	Aktiverande punktmutation	Colon, ventrikel, CNS, bröst

Tabell 1.

har teoretiskt en ännu större potential än cDNA microarrays för profileringar. En särskild fördel är här att proteomprofiler i serum förutses kunna användas för tidig diagnostik av cancer med hjälp av ett enkelt blodprov.

De genomiska analyserna har utan tvekan en viktig plats i den diagnostiska arsenalen, särskilt då de kan ge ett tydligt "fingeravtryck" av tumören, men de kommer sannolikt på grund av sin bristande specificitet och sin stora komplexitet inte att helt kunna ersätta riktade analyser – det finns ofta inga tydliga

kopplingar mellan de gener vars uttrycksnivå har påverkats mest i en tumör och de gener som är primärt involverade i sjukdomsutvecklingen.

SLUTSATSER

Den kliniska effekten av trastuzumab och imatinib har visat på relevansen av att blockera aktiverade tyrosinkinaser vid specifika cancerformer. Å andra sidan har ett flertal studier med EGFR-hämmare endast visat modest aktivitet, och detta påtalar behovet av metoder som kan definiera EGFR-beroende tu-

mörer tydligare. De data som presenterats pekar på att en korrekt selektion av patienter avseende "drug target-beroende" är centralt för att målriktad terapi ska visa sig framgångsrik i kliniska studier och senare i rutinsjukvård. Det är därför önskvärt med ett fördjupat samarbete mellan den kliniska onkologin/hematologin och cancergenetiska/tumörpatologiska enheter. En sådan utveckling, byggd på tumörbiologisk kunskap, är en viktig framgångsfaktor för morgondagens cancersjukvård.

MONICA NISTÉR PROFESSOR, INSTITUTIONEN FÖR ONKOLOGI-PATOLOGI CANCERCENTRUM, KAROLINSKA INSTITUTET



HANS BOSTRÖM LEG. LÄKARE, MEDICINE DOKTOR, KLINISK GENETIK, RUDBECKLABORATORIET AKADEMISKA SJUKHUSET I UPPSALA



Dit du kan vända dig
när du vill vara tuff mot cancer men snäll mot din patient

1ST LINE – DEN ENDA GODKÄNDA BEHANDLINGEN AV MALIGNT PLEURALT MESOTELIOM

ALIMTA i kombination med cisplatin ger en bättre symtomkontroll, signifikant bättre lungfunktion och en bättre livskvalitet vid malignt pleuralt mesoteliom.^{1,2}

2ND LINE – OÖVERTRÄFFAD VID ICKE-SMÅCELLIG LUNCANCER

ALIMTA är en lika effektiv behandling som docetaxel avseende överlevnad. Behandling med ALIMTA ger dock signifikant färre läkemedelsrelaterade biverkningar och därmed mindre behov av sjukhusvård.³

INDIKATION: ALIMTA används i kombination med cisplatin för behandling av kemoterapi-naiva patienter med icke-resektabelt, malignt pleuralesoteliom. Monoterapi för handling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer efter tidigare kemoterapi. **FÖRPACKNING:** Frystorkat pulver för koncentrat till infusionsvätska, 500 mg. För mer information se www.fass.se **REFERENSER:** 1. Vogelzang et al. J Clin Oncol 21 (14) 2636–2644, 2003. 2. Paoletti et al. Proc ASCO 2003, abstract 2651. 3. Hanna et al. J Clin Oncol 22(9):1589–1597, 2004.



AL050909-16 heart.se

ALIMTA
pemetrexed

Lilly

Eli Lilly Sweden AB, Box 721 · 169 27 Solna · Tel 08-737 88 00, Fax 08-618 21 50, www.lilly.se

Sörmlands onkologiska klinik

PLATT ORGANISATION GAV HÖJD PÅ VÅRDEN

Onkologikliniken vid Mälarsjukhuset i Eskilstuna borde vara en drömklinik för många i ett Vårdsverige där ständig resursbrist skapar frustration. Med en platt organisation, inflytande för personalen och ett idérikt och dynamiskt ledarteam drivs här en verksamhet som utökas och ständigt förändras. Till patientens fromma.



Ett glatt gäng i Sörmland

Sörmlands onkologiska klinik och dess personal får ofta Dagens ros i Eskilstunakuriren. Patienter och anhöriga uttrycker tacksamhet över bemötande, vårdinsatser och engagemang.

De positiva omdömena kan sammanfattas med att kliniken producerar vård med hög kvalitet. Grunden till den kvaliteten är främst en engagerad personal. Deras uthålliga engagemang har i sin tur säkert sina rötter i det förändringsarbete som pågått sedan år 1999. Vad som hände då var att dåvarande enhetschefen Sussie Pettersson och den tillträdande verksamhetschefen Jan-Erik



Westlin bildade ett dynamiskt ledar-team. Det förändringsarbete som Sussie redan startat, en effektivisering av arbetsfördelningen, tog fart ordentligt.

– Vi har gjort oss av med sjukvårdens vanliga organisation och har i dag en platt organisation med enbart två chefer, säger Jan-Erik Westlin. Vi leder genom coaching, inte genom att peka med hela handen.

– Den stora vinsten med en platt organisation är att alla känner sig delaktiga, säger Sussie Pettersson som i dag är avdelningschef.

BESLUT FATTAS DIREKT

För att inte få ohanterliga stormöten har de olika enheterna och personalgrupperna utsett kontaktpersoner som för gruppens talan i beslutsmöten som hålls varje månad. Det hela går under namnet Verksamhetsorganisation Onkologiska kliniken, VOOK.

– Långbänkar är förbjudna, säger Jan-Erik Westlin. Beslut måste fattas direkt.

Personalen på kliniken vittnar trovärdigt om upplevelsen av delaktighet, att de får sin röst hörd och att det är ett plus att ha chefer som alltid är så närvarande

i verksamheten. Personalomsättningen är låg.

VOOK infördes permanent sommaren 2004. Externa utvärderingsinstitut har betecknat organisationsmodellen som ett "columbi ägg".

– Det är en fin anda här och personalen ställer upp på ett fantastiskt sätt, säger Sussie Pettersson och nämner ett exempel. Gamla rör skulle tas bort och installationsfirman ville ha två veckors stängning av strålbehandlingen för att utföra jobbet. Men genom att personalen fixade och trixade med sina scheman behövde bara ett strålbehandlingsrum vara



Sussie Pettersson, Jan-Erik Westin och Monica Ericson

stängt, och bara en halv dag! De stora vinnarna på det var naturligtvis patienterna.

– Vår nya organisation handlar om lagarbete, betonar Jan-Erik Westlin. Vi utgår från att det är de som arbetar i verksamheten som är experterna och alltså bör fatta besluten om denna verksamhet.

På frågan om idén är sprungen ur Jan-Eriks eget huvud, tillstår han att så är fallet. Men det lär finnas något liknande säger han, i den japanska industrin. Det är så länge sedan pyramiderna en gång revs av Janne Carlsson på SAS att inspirationskraften därifrån tydligen är borta.

En hörnsten i nya organisationen är den vårdfilosofi som fastställts för verksamheten. Den sammanfattas i fyra punkter: Personalen i centrum; alla skall ha social kompetens; alla är viktiga för verksamheten; alla har ansvar för verksamheten.

Varje anställd skriver på ett kontrakt tillsammans med verksamhetschefen där det bekräftas att man ställer upp på de nio punkter som definierar social kompetens (se faktaruta).

”Varje anställd skriver på ett kontrakt tillsammans med verksamhetschefen där det bekräftas att man ställer upp på de nio punkter som definierar social kompetens.”

Klinikens definition av social kompetens

1. Att vara rädd om varandra och visa hänsyn.
2. Medmänsklig respekt.
3. En positiv och öppen attityd.
4. Bejaka idéer.
5. Gärna kritik – men konstruktiv.
6. Arbetsglädje – yrkesstolthet.
7. Professionell attityd patient-personal.
8. Att visa förståelse för andras problem.
9. Lojalitet.



Elekta Synergy Platform med egen stjärnhimmel

”Även i det lilla satsar kliniken på patienternas bästa. När den nya palliativa avdelningen rustades upp beställde personalen en sänkning av vårdrummens fönster så att patienten kan ligga i sängen och se markplanet utanför.”



– Det här är inte bara ord på ett papper, säger Sussie Pettersson. Fyra anställda som inte ville följa sitt kontrakt har slutat jobba här.

En av de positiva konsekvenserna av kontrakten om social kompetens är att ”skitprat” bakom ryggen på andra – vilket inte är ovanligt på arbetsplatser – inte förekommer.

STÄNDIG FÖRÄNDRING

Sörmlands onkologiska klinik vid Mälarsjukhuset har hela Södermanlands län som upptagningsområde. Befolkningsunderlaget är cirka 230 000 invånare. Närmare 80 personer är anställda eller knuta till verksamheten. På själva kliniken finns tio läkare, tio strålpersone, fem sjuksköterskor, två undersköterskor, sekreterare och två chefer.

Varje år har man ungefär 1 300 nybesök. Antal vårddygn per år är cirka 5 000. Man ger uppåt 3 000 cytostatikabehandlingar och 20 000 strålfält per år.

Kliniken omfattar cytostatikaenhet, strålbehandling, en vårdavdelning, en palliativ avdelning och sjukhusansluten hemsjukvård (SAH). En filial finns i Nyköping.

Alla typer av cancer behandlas utom cancer i huvud eller hals. Barnpatienter behandlas inte. Vissa lymfom remitteras till Akademiska sjukhuset i Uppsala. Nära samarbeten sker även med Radiumhuset i Stockholm och Universitetssjukhuset i Örebro.

– Vi samarbetar där det blir bäst för patienten, säger Jan-Erik Westlin.

Kliniken är stadd i ständig förändring och utökas kontinuerligt. För halvt-

annat år sedan fick man en ny vårdavdelning, ett beslut värt nio miljoner kronor som sjukhusledningen tog på bara en vecka. I september i år utökades kliniken med den palliativa avdelningen och SAH-enheten. Totalt har kliniken just nu 52 vårdplatser.

Under hösten kommer man att få ett våningsplan till och utöka verksamheten med cirka 30 procent.

– Framöver räknar vi med en expansion till det dubbla antalet behandlingar, säger Jan-Erik Westlin.

Även när det gäller maskinell utrustning har onkologikliniken det väl förspänt. Här är datortätt, nästan fler datorer än personal. En ny simulator för att beräkna strålning är på väg. Här finns till och med teknik som är så ny att det inte finns någon kommersiell programvara ännu.



”De två cheferna på kliniken sticker inte under stol med att det krävs personlig styrka hos dem som vill dra igång ett så pass stort förändringsarbete som har skett här. Man måste vara samkörda.”

– Vi har täta kontakter med tillverkaren och kommer att satsa fullt ut när de första enheterna finns tillgängliga.

Dessutom kommer kliniken vid Mälarsjukhuset att få ett nytt cytostatikahanteringsprogram, det första i Europa.

Det läggs inte bara resurser på avancerade maskiner och teknik. Även i det lilla satsar kliniken på patienternas bästa. När den nya palliativa avdelningen rustades upp beställde personalen en sänkning av vådrummens fönster så att patienten kan ligga i sängen och se markplanet utanför. I duschutrymmet finns ett bubbelbadkar installerat.

Intill klinikens mottagning ligger rummet där patienterna får cytostatikabehandling. I stället för trista britsar att ligga på, kan de som föredrar det få sitta i sköna fätöljer i en trivsamt miljö.

Även personalen får förbättringar i arbetsmiljön. I och med det nya våningsplanet kommer exempelvis läkarna att få rum som är större än skrubbar och som har fönster.

Blickar mot stjärnorna

Jan-Erik Westlin visar med stolthet upp strålningsapparaten Elekta Synergy Platform som ger 25 miljoner volt.

– Lägg märke till den tjugiga dekoranden här, säger han och pekar. För patienterna är det viktigt att det ser litet snyggt ut också.

När patienten ligger på britsen och får sin strålning blickar han eller hon rakt ut i stjärnhimlen. I ett himmelsblått tak sitter 170 små lampor formade till riktiga stjärnbilder, utfört av en konstnär. Stjärnorna till och med blinkar svagt.

Bakom ”kulissen” visar Jan-Erik maskineriet med den jättelika runda rälsen

på cirka två meters diameter, men som ändå har en precision jämförbar med schweiziska precisionsur. Installationen av strålningsapparaten tog ett helt år. Kliniken har två stycken.

– Det är lätt att vara chef för cancervården i Södermanland, säger han. Vi har fått allt vi har pekat på, utom flera tjänster.

Eftersom landstinget i Södermanland inte är rikare än andra betyder det att man ser på cancervården som ett prioriterat område. Och att verksamhetschef Westlin kan argumentera för sig, trots att han i djupaste Sörmland gör det på klingande dalmål.

Även på läkemedelssidan satsar man i Södermanland inom cancervården. Det nya och omdiskuterade läkemedlet Herceptin är på väg in.

– I somras kom evidensen för att läkemedlet ger de behandlingsresultat som utlovats. Vi har fått klartecken att börja behandla med Herceptin. För vårt län innebär det en kostnad på 8 miljoner kronor.

Men i andra änden på kostnaden ligger en vinst. De senaste studierna visar på 50 procents minskad risk för återfall i bröstcancer hos nyligen insjuknade patienter.

– Det är de bästa siffror jag sett under mitt liv som onkolog. Diskussionen i Lund gällde palliativ behandling. Nu talar vi om att bota cancer med Herceptin. Det är en lättare sits att vara i, säger Jan-Erik Westlin.

Unik bröstcancer vård

Inom bröstcancer vården har man i Eskilstuna byggt upp en ny rutin som man är ensam om. Sjuksköterskan Monica Ericson anställdes för snart tre år sedan.

Då var hon den första bröstcancersjuksköterskan i Södermanland och fick vara med och skapa det nya.

– Det unika hos oss är att jag som bröstsjuksköterska följer patienten över alla klinikgränser, från den första diagnosen och framåt genom vårdkedjan.

För patienterna innebär det att man hinner bygga upp en trygg relation med sin sjuksköterska och får kontinuitet i en annars turbulent livssituation.

– Min kontakt med en ny patient börjar redan på kirurgkliniken. Jag kan stötta patienten i den svåra situation som det är att ta emot beskedet om diagnosen och att ta till sig den information som lämnas.

Att de nya rutinerna med en bröstsjuksköterska ger patienterna något märks hos distriktsläkarna.

– De frågar oss vad vi gör med bröstcancerpatienterna, inskjuter Jan-Erik Westlin. Antalet patienter som har sömnbesvär och psykisk stress har minskat dramatiskt. Få ber om lugnande medel och många går till jobbet som vanligt.

Teknik på Sörmlands onkologiska klinik

- Dosplaneringssystem TMS.
- Simulator i IMCON.
- Multi access – styrsystem, bokning, verifikation och digital bildhantering.
- Två linjäracceleratorer Elekta.
- Digital blockutskärning.

"Det unika hos oss är att jag som bröstsjuusköterska följer patienten över alla klinikgränser, från den första diagnosen och framåt genom vårdkedjan."

Monica Ericson

– Patienterna kan alltid höra av sig till mig med funderingar och frågor, berättar Monica Ericson. De har mitt telefonnummer och använder i vissa fall e-post. Jag är alltid tillgänglig. Av mig kan de alltid få veta vad som skall hända i deras behandling.

Även när det gäller uppföljningsarbetet, efter att patienten färdigbehandlats, har kliniken i Eskilstuna gjort förändringar.

– Vi märkte att de traditionellt schemabundna kontrollbesöken inte gav något bra resultat, säger Monica Ericson. Läkargesöken blev ofta till ingen nytta.

– Nu individualiserar vi återbesöken. Patienten är hela tiden onkologiklinikens patient och kan alltid kontakta mig om de tycker sig hitta en ny knöl eller har andra bekymmer. Jag kan direkt lotsa patienten vidare till rätt ställe.

Det nya kontrollsystemet med individualiserade återbesök är man, såvitt känt, ensam om i Sverige.

Uppåt 500 patienter har tagits om hand helt enligt de nya rutinerna. Till det skall läggas alla som redan var inne i behandlingar och nu har fått Monica Ericson som kontaktsköterska.

Framgången är total, men baksidan är att endast en bröstsjuusköterska snart inte räcker till.

– Vi behöver snarast få en "Monica II", säger Sussie Pettersson.

DYNAMISK LEDARDUO

De två cheferna på kliniken sticker inte under stol med att det krävs personlig styrka hos dem som vill dra igång ett så

pass stort förändringsarbete som har skett här. Man måste vara samkörda. Och man måste kunna entusiasmera medarbetarna.

– Alla här är inställda på att det enda som är beständigt är förändring, säger Jan-Erik Westlin. Tack vare den goda andan och det stora engagemanget hos medarbetarna vågar vi tala om kliniken som "världens bästa cancerklinik".

Det finns papper på att kliniken åtminstone uppfyller kvalitetskraven inom EU för att få kallas Center of Excellence.

I ledarduon är det Jan-Erik som kommer med de vilda idéerna och Sussie som med fötterna på jorden får se till att ansa i det mest vildvuxna så att det går att genomföra. Jan-Erik Westlin har flera smeknamn, får vi veta. Han jämförs ibland med ett X2000-tåg som rusar fram, men liknas också vid en mysig bamsebjörn.

För dagen bär han en slips med den amerikanska barnboksfiguren The Cat in The Hat. Den har nyligen blivit film och reklamtexten till den är, Jan-Erik ovetande, en hyfsad beskrivning av honom själv och förändringsarbetet på kliniken: "Katten med sin magiska hatt tar dem med

i fantasins värld...med glädjen att göra saker tillsammans, där de råkar ut för magiska maskiner, nyfikna varelser och fullständig kalabalik i huset..."!

Men så finns ju avdelningschefen Sussie Pettersson också, som mildrar kalabaliken. Hon tog tidigt initiativ till en effektivisering av arbetet.

– Det gick helt enkelt ut på att rätt person skall göra rätt sak, berättar hon. Exempelvis att sjuusköterskor ägnar sin tid åt att vårda patienter och sekreterarna, med sin specialkompetens, sköter alla papper som krävs för att patienter skall få sin vård.

– Ingen här tycker att det är konstigt att ge läkarna viss service så att de kan ägna mesta möjliga tid åt patienterna, och inte onödigt mycket tid åt administration, inflikar Jan-Erik Westlin.

I en intern studie på sjukhuset konstaterades att det enda ställe där sekreterarfunktionen var optimerad, var på onkologikliniken.

Men påbud har utgått att verksamhetschefen, som i dag lägger 80 procent av sin tid på patienterna, måste bli mera chef.

– Min överordnade menar att chefskapet blir lidande, säger han.

Enda gången Jan-Erik Westlin blir litet dämpad är när han talar om de tunga år av hög arbetsbelastning som alla läkare har haft, ofta med dubblad arbetstid. Det har bland annat gått ut över antalet kliniska studier där nya läkemedel provas.

– Läkarna hinner inte med kliniska studier. Det är synd. De sörländska patienterna borde få fler möjligheter att delta i studier på hemorten och inte behöva åka ända till Uppsala, Stockholm eller Örebro som i dag.

En viktig del i framtidsplanerna för kliniken är att få stabilitet i läkarkåren genom att anställa unga läkare och göra dem till chefer tidigt.

Trots nya maskiner, utökade lokaler och nya läkemedel är det alltid tufft att jobba med cancervård. Alla vid Sörmlands onkologiska klinik vittnar om att det som ger dem kraft i arbetet är allt det fina man får igen från patienterna.

– När man upptäcker vilka fantastiska resurser det finns hos människor blir man ödmjuk, säger Jan-Erik Westlin och får medhåll av Sussie Pettersson.

JAN-OLOF SMEDBERG, FRILANSJOURNALIST





Eva Fernebro

Vid AACR:s cancerforskningskonferens kring colorektalcancer i Kalifornien i oktober märktes en tydlig förskjutning av fokus från grundforskning till förbättrad behandling. Ett område som Europa borde kunna hänga med på genom att bidra med representativa och välkontrollerade material, skriver de båda läkarna **Mef Nilbert** och **Eva Fernebro** vid Onkologiska kliniken i Lund.

Fokus flyttar från mekanismer till behandlingsstrategier

Reserapport från AACR "Colorectal Cancer: Molecular Pathways and Therapies"

Resan inleddes med besök på Richard Nixon library där vi beskådade originalet av "The Cancer Act" från 1971, varefter vi under två dagar kopplade av bland kaktusar i Joshua Tree National Park och besökte små samhällen bevarade sedan guldruschens dagar på 1870-talet i San Bernardino.

Sedan blev det allvar i Dana Point på American Association for Cancer Research, AACR:s cancerforskningskonferens kring colorektalcancer den 19–23 oktober. Mötet, som höll hög vetenskaplig kvalitet, gav insikter i vad ledande amerikanska grupper inom området arbetar med och därmed en bra känsla för vart vi är på väg. Påtagligt var att flera ledande forskargrupper under senaste åren ändrat fokus från mekanistisk förståelse av tumörernas biologi till arbete som tydligt syftar till nya behandlingskoncept. Men även detta arbete baseras ofta på studier av musmodeller och cellinjer, varför vi i Europa borde kunna lämna viktiga bidrag till forskningen i form av kliniskt välkaraktäriserade tumörmaterial med bra patologi och komplett uppföljning. Även detta är dock en utmaning; det gäller att vara kunnig i tumörbiologiska mekanismer och etablera bästa möjliga samarbeten.

BETYDELSEN AV MILJÖFAKTORER

Vid colorektalcancer finns en musmodell, den så kallade multiple intestinal neoplasia (Min)-musen, med en mutation i musens *apc*-gen. J Groden, Ohio State University, Columbus visade hur korsningar mellan olika musmodeller,

till exempel möss defekta för både *apc* och Blooms syndrom-genen *blm* snabbar utvecklar tumörer, vilket underlättar prediktiva studier.

I Minmusmodellen har man nu också elegant påvisat hur genetiska faktorer och miljöfaktorer samverkar. Möss med TGFB-förlust utvecklar hyperplastiska polyper, men tumörutvecklingen kan modereras av den mikrobiota miljön. Möss som utsätts för vissa *Helicobacter*-

mörtillväxt och progression och intressant nog kan flera av dessa faktorer också nedregleras genom antiinflammatorisk terapi. I colorektal cancer kan dessa fynd förstås också kopplas till de 15 procent av tumörerna som anses vara associerade med inflammation och infektion.

Sammanfattningsvis finns det starka teoretiska och prekliniska data som stöder tanken att antiinflammatorisk terapi

» Påtagligt denna gång var att flera ledande forskargrupper under senaste åren ändrat fokus från mekanistisk förståelse av tumörernas biologi till arbete som tydligt syftar till förbättrad behandling. «

stammar uppvisar ökad immunrespons och minskad mucosaprotektion, vilket ökar risken för tumörutveckling.

Därmed kan man dra slutsatsen att tumörfenotypen beror på den mikrobiota miljön och dessa observationer öppnar nya möjligheter att genom att manipulera gastrointestinalkanalens flora påverka tumörernas genotyp och fenotyp. Det verkar lovande!

Nekros är i flera tumörtyper en välkänd negativ prognostisk markör, men behandlingsinducerad nekros uppfattas ofta som ett gott behandlingssvar. M Karin, University of California, La Jolla, presenterade nya data avseende molekylära mekanismer vid nekrosutveckling. Många av de molekyler som induceras vid nekros är kända för att stimulera tu-

är viktig, men skall den optimalt användas som singelterapi eller kanske i kombination med kemoterapi för att motverka eventuella negativa effekter av cytostatikainducerad nekros?

NYA GENER I GAMLA SIGNALKEDJOR

En tredjedel av all colorektal cancer uppvisar inaktiverande mutationer i TGFB receptor II och en än större andel av tumörerna uppvisar mutation i någon av de i signalkedjan ingående generna *SMAD2/4*. Dessa mutationer sammanfaller med tumörprogression från adenom till cancer, men hur kan vävnadsspecificiteten förklaras? Varför sker inte detta i bröstcancer eller i lungcancer?

S Markowitz, Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio, har med



» I Minmusmodellen har man nu också elegant påvisat hur genetiska faktorer och miljöfaktorer samverkar. «

expressionsmicroarray identifierat gener som uppregleras mer än tiofalt av TGFB och gener som nedregleras mer än tiofalt i colorektalcancer. När dessa två gense kombinerar kvarstår en gemensam gen, 15-PDGH. Intressant nog katalyseras denna nedbrytning av prostaglandin och förlust av uttrycket kan påvisas i colorektala tumörer. När *TGFBRII* muteras minskar TGFB-produktionen och därmed uttrycket av 15-PDGH, vilket kan förstärka effekten av uppreglerat COX-2. Denna mekanism är ett av flera exempel på hur effekten av en mutation kan samverka med andra upp- eller nedreglerade gener och därmed ge olika effekter i olika organ.

Företaget Exact Sciences i USA har redan lanserat en faecesbaserad test där ett batteri av molekyllära markörer analyseras. Vid cancer är sensitiviteten 65 procent och specificiteten 95 procent för detektion av colorektal cancer, därmed tycks detta klart bättre än den vanliga faecetesten FOBT. Med nuvarande testset kan dock en av tre coloncancer inte upptäckas på grund av att den inte producerar de defekta molekyllära markörer som analyseras.

Ytterligare lovande markörer som kan läggas till det befintliga batteriet lanse-

ras dock nu. En av dessa är metylerat vimentin, vilket när det används som enda analys i faecesprov identifierar colorektalcancer med 46 procent sensitivitet och 90 procent specificitet. Med ytterligare faktorer i faecesbaserade molekyllära testkit och studier av huruvida adenom kan detekteras finns dock förutsättningar för att molekyllär coloskopi snart skall vara i kliniskt bruk.

NYA VAL KRÄVER UNDERBYGGDA BESLUT

Under det senaste decenniet har flera nya cytostatika och målstyrda behandlingar introducerats vid colorektal cancer. Men med valmöjlighet följer också krav på underbyggda beslut. Farmakogenomiken börjar nu kunna användas för dylika beslut och bör vara av stor vikt att beakta i designen av kliniska studier. H McLeod, Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri, sammanfattade hur genetiska variationer påverkar respons och toxicitet vid colorektalcancerbehandling.

Så påverkar till exempel en variation i promotorsekvensen av genen *UGT1A1* risken att utveckla allvarlig toxicitet vid behandling med irinotekan. Patienter med allelen 7/7 (cirka 8 procent av pa-

tienterna) utvecklar i en tredjedelen av fallen neutropeni, medan endast en tiondel av individer med allelen 6/6 drabbas. Baserat på detta fynd har den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA beslutat att ge rådet att ta hänsyn till allelotyp vid behandlingsbeslut avseende irinotekan med dosreduktion för patienter med allelen 7/7.

Undertecknade frågar sig om det inte är just denna typ av analys som borde inkorporeras i kliniska provningar? Toxicitet är förvisso viktigt att undvika, men respons är också viktig att uppnå och i detta avseende saknas data. Liknande indikationer finns för oxaliplatinbehandling där en aminosyravariation i genen *ERCC2* tycks påverka responsfrekvensen.

Många laboratorier arbetar i dag med att etablera en cancertyp, men snart lär vi även se läkemedelsmetabola genotyper för optimala terapival, infektionsgenotyper som stöd för antibiotikaval och palliativa genotyper som hjälper oss att välja rätt smärtlindring. Men vägen dit kräver att genotyp kopplas till kliniska studier!

AACR:s colorektalcancerkonferens hölls som brukligt på en stor amerikansk hotellkedja, denna gång vid Stilla-havskusten. Med bristande svensk forskningsfinansiering, där projekt rannsakas och prioriteras hårt och forskargruppmedlemmar kan tvingas lämna forskningen enkom av ekonomiska skäl, blir kongressernas placering på kusternas och storstädernas stora lyxhotell besvärande.

Bakgrunden är förstås att locka alla de duktiga, huvudsakligen amerikanska, föreläsarna och forskarna som förvisso också var närvarande denna gång. Ny kunskap får vi i dag snabbt via internet, men de vetenskapliga mötena erbjuder unika möjligheter att diskutera nya fynd, idéer och samarbeten.

Är det bara vi som tror att detta hade varit minst lika framgångsrikt på en enkel kursgård på landet som på ett jättelikt hotell vid havet?

MEF NILBERT ÖVERLÄKARE,
ONKOLOGISKA KLINIKEN, UNIVERSITETSSJUKHUSET I LUND



EVA FERNEBRO ÖVERLÄKARE,
ONKOLOGISKA KLINIKEN, UNIVERSITETSSJUKHUSET I LUND



PATIENTFÖRE

VIKTIGA INOM CANCERVÅRDEN



Nätverk mellan patientföreningar för individer med cancer och personal kan vara en väg att fånga upp patienters perspektiv och påverka cancervårdens utformning till patienternas fördel. Det visar sjuksköterskan **Christina Carlsson** i en avhandling från Lunds Universitet som tar upp samverkan mellan patientföreningar inom cancerområdet och hälso- och sjukvården. Men de olika parterna har olika perspektiv och det är viktigt att båda blir hörda.

Varje år drabbas 40 000 människor i Sverige av cancer. Trots att hälften blir botade har sjukdomen en stark laddning. Patientföreningarna inom cancerområdet blir allt fler och spelar en viktig roll både för de som drabbas av cancer och för hälso- och sjukvården. Patientföreningar består framförallt av personer med egen

erfarenhet av cancer och en huvuduppgift är att bidra med en typ av stöd som sjukvården inte kan erbjuda. Idag finns omkring 135 (lokala och regionala) patientföreningar i Sverige riktade till olika cancerdiagnoser.

I min undersökning har jag kartlagt 86 svenska patientföreningar inom cancerområdet, gjort en enkätundersökning

som mer än 1 800 föreningsmedlemmar har besvarat, intervjuat åtta bröstcancerpatienter med erfarenhet av föreningarnas kontaktpersonsverksamhet och under fem år studerat samverkan och nätverk mellan hälso- och sjukvården och patientföreningar.

NINGAR

STÖD OCH SAMVERKAN

Patientföreningarna har både direkta och indirekta möjligheter att hjälpa cancerpatienter att hantera sin sjukdom och att leva med den. De direkta är exempelvis kontaktpersoner och telefonservice. De indirekta kan vara samverkan med hälso- och sjukvården och ett stöd till närstående.

En viktig förutsättning för föreningarna att nå patienterna är att de sanktioneras av den offentliga hälso- och sjukvården och att de får information därför, även om föreningarnas hemsidor alltmer delvis kan fylla den funktionen. Föreningarna vill nå patienterna på ett så tidigt stadium som möjligt, en ambition som kan hindras av sekretess (som föreningarna dock sätter värde på) och av att kontaktpersoner inom hälso- och sjukvården saknar kunskap om patientföreningarna.

Skälen till att bli medlem är dels ett personligt behov hos den enskilda individen, dels en vilja att hjälpa andra. Medlemmarna vill ha direkt personligt stöd i sina sjukdomssituationer, men också indirekt hjälp med att utöva inflytande i frågor som har betydelse för medlemmarna.

Män och kvinnor har olika skäl att söka sig till patientföreningarna. För kvinnliga medlemmar (till exempel med bröstcancer eller gynekologisk cancer) är motiven att delta i högre grad kopplade till cancersjukdomen (till exempel sorg och oro inför framtiden).

Manliga medlemmar (till exempel med prostatacancer) anger motiv kopplade till föreningarnas aktiviteter och informationsarbete. Dessa skillnader bör föreningarna möjligen ta hänsyn till när man planerar sina medlemsaktiviteter.

HJÄLP LEDER TILL SJÄLVHJÄLP

Kontaktpersoner inom föreningarna är personer som överlevt cancer och som har egen erfarenhet av behandling och rehabilitering. Intervjuer med kvinnor med bröstcancer som fått träffa kontaktpersoner när de blev sjuka i cancer visade att de fick perspektiv på sin cancersjuk-

dom och att de bättre kunde hantera sina känslor av isolering när de fick dela sina erfarenheter med en kontaktperson med egna erfarenheter. Genom att bli hjälpt själv uppstod också strategier för självhjälp i relationen med kontaktpersonen, vilken uppfattades både som samtalspartner och rådgivare.

Men studien visade också att föreningarnas kontaktpersoner måste vara medvetna om att de ibland, exempelvis på grund av kunskapsbrist, kan störa den psykologiska återhämtningen från en cancersjukdom och – tvärt emot syftet – öka personens känsla av isolering. Därför blir det viktigt att också kontaktpersonerna har förståelse för, och kunskap om, patientens behov och förväntningar.

Ur patientens perspektiv är det viktigt att hälso- och sjukvården informerar om föreningarna och deras kontaktpersons verksamhet.

Två delstudier i avhandlingen tar upp samverkan mellan föreningsmedlemmar och hälso- och sjukvårdspersonal på de instanser patienter kommer i kontakt med i olika stadier av sin sjukdom, som sjukhus, primärvård och kommunal hälso- och sjukvård. Resultatet visade att nätverket påverkar verksamhetens kvalitet, även om relationen och samverkan kan uppfattas på olika sätt av föreningsmedlemmar och vårdpersonal. Båda parter betonade sina unika kunskaper och erfarenheter, men identifierade också tillkortakommanden i nätverket och pratade om känslor av osäkerhet och otrygghet.

Några exempel på olika uppfattningar, tillkortakommande och känslor:

>> När en medlem representerade de andra medlemmarna transformerade de sina egna erfarenheter som patienter samtidigt som de representerade de andras erfarenheter.

>> När de samverkade och utbytte erfarenheter med hälso- och sjukvårdspersonalen måste de tackla sin ambivalens att lära sig för mycket av professionen och därmed riskera att se saker ur professionens perspektiv.

>> Medlemmarna fick argumentera och ibland hålla tillbaka för att återkomma vid ett senare tillfälle, när de förstod att inte personalen var mottaglig för deras synpunkter.

>> Ibland tyckte de sig osäkra på om de hade något att tillföra diskussionen och ibland blev de osäkra på hur de skulle tolka personalens feedback och intresse.

>> De kunde också känna att hälso- och sjukvårdspersonalen lyssnade mer på vissa representanter än på andra och ibland kände de sig osäkra på vilka erfarenheter de skulle presentera i nätverket.

>> Personalens representanter kände sig ibland frustrerade över att inte kunna engagera sig i frågorna i nätverket så mycket som de önskade och att de inte fick stöd och feedback från den egna arbetsplatsen.

>> Det var svårt för personalen att lyssna och engagera sig i frågor som inte rörde situationer 'här och nu'. Synpunkterna hade ibland en negativ ton och det blev då viktigt för dem att utröna om kritiken grundade sig i dåliga personliga erfarenheter som patient, vilket ibland visade sig vara fallet.

>> Speciellt svårt blev det när medlemmarna lämnade ut sig som patienter. Då distanserade sig personalen från sitt professionella ansvar och ansträngde sig att se medlemmen som representant och inte som patient.

>> Personalen tyckte också att det krävdes mod att diskutera sjukdomsrelaterade frågor utanför arbetsplatsens domäner och reflekterade också över hur

deras professionella kunskapsövertag gav dem makt.

Några exempel på påverkan:

>> De lärdomar personal och medlemmar rapporterade om handlade om cancer (till exempel krisreaktioner), vården (till exempel fick medlemmar personlig kunskap om hur deras egen vårdssituation utvecklats), patientföreningar (personalen lärde sig om patientföreningarnas aktiviteter och informationsarbete) och patientperspektivet (där personalen blivit mer medveten om skillnader mellan professionens och patientens perspektiv). De omvärderade till exempel uppfattningen att patienter vill ha så mycket kontakt som möjligt och hur sjukvården diskuterar och genomför förändringar utan att involvera patienters erfarenheter.

Föreningsmedlemmarna rapporterade vidare att de fått större insikt om hälso- och sjukvårdens informationsflöde och att nätverket hade givit dem ökade möjligheter att förmedla patientperspektivet och ge sjukvården förslag som kunde påverka vården positivt ur deras synvinkel.

>> De influenser nätverket haft handlar om inspiration och nya tankar hos personalen om framtida patientaktiviteter (för att möta patienters krav och rättigheter), innovationer (att tänka i nya banor) och direkta förändringar (till exempel kontaktsjuksköterskor för cancerpatienter för att bättre fokusera på patientperspektivet). Men inte all personal tyckte att nätverket hade varit meningsfullt.

TYDLIGA ANSVARSOMRÅDEN

Nätverk mellan patientföreningar för individer med cancer och personal kan således vara en väg att fånga upp patienternas perspektiv och påverka cancervårdens utformning till deras fördel. Emellertid har parterna olika perspektiv och erfarenheter, vilket bör vägas in när samverkan dem emellan planeras. Parternas respektive ansvarsområden bör därför definieras tydligt. Ett ökat medvetande om vad de olika parterna representerar i nätverken kommer antagligen

att förbättra framtida samarbetsförsök, eftersom båda parter blir hörda.

Människor bär med sig sina personliga erfarenheter och sina attityder, sin egen livsvärldsröst, vilken i mötet med hälso- och sjukvården även innehåller de personliga sjukdomserfarenheterna. Och det är här vi kan bli bättre. Orden företrädare (advocates) och röster (voices) i avhandlingens titel har som ambition att ge signaler om att föreningarna har en företrädarroll för cancerpatienter gentemot professionens representanter och att lyfta fram och medvetandegöra att hälso- och sjukvården består av möten mellan hälso- och sjukvårdens "medicinska röst" och patienternas "livsvärldsröst".

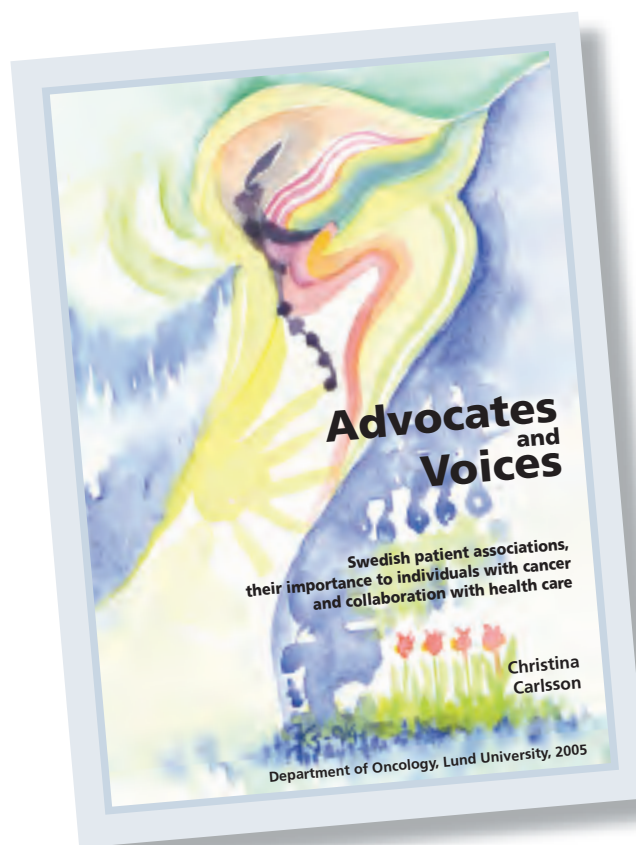
Avhandlingsarbetet initierades utifrån mina drygt tio års erfarenhet av vårdutvecklingsarbete med olika yrkesgrupper inom cancervården, där alla har olika "språk" och kulturer inom sina yrken och där språken i sin tur skiljer sig från patientens språk och "livsvärld".

Men cancerpatienter har en rehabilitering som går långt utöver den tid som

finns för kontakter med hälso- och sjukvården och därför måste kunskapen om stödaktiviteter utanför hälso- och sjukvårdens domäner beaktas. Dessutom är den ideella sektorn i samhället, som patientföreningarna tillhör, ett relativt utforskat område där ny kunskap av värde för cancerpatienter kan inhämtas.

Det finns alltså mer att utforska kring värdet av ett utbyte av erfarenheter mellan patientrepresentanter och personal inom cancervården. Inte minst viktigt är det att implementera kunskapen i klinisk praxis.

Avhandling: "Advocates and Voices. Swedish patient associations, their importance to individuals with cancer and collaboration with health care" framlagd vid Lunds Universitet, den 15 april 2005.



Molekylärbiologin

FLERA NYA PROGNOSTISKA MARKÖRER VID KRONISK LYMFATISK LEUKEMI

Kronisk lymfatisk leukemi har länge betraktats som obotbar. Vissa patienter lever länge med sin sjukdom medan andra dör snabbt trots behandling. Men med nya prognostiska markörer, som Ig-mutationsstatus, går det nu att säga vilka patienter som har en sämre prognos. Det öppnar för möjligheten till en mer riktad behandling, skriver docent **Richard Rosenquist Brandell**, överläkare vid Rudbecklaboratoriet i Uppsala.

Kronisk lymfatisk leukemi (KLL) är den vanligaste formen av leukemi hos vuxna i västvärlden och sjukdomen drabbar främst äldre personer; medianåldern vid insjuknande är cirka 65–70 år. I Sverige får cirka 400–500 personer KLL varje år och det är framförallt män som drabbas.

Sjukdomen uppkommer ur tumörömvandlade B-lymfocyter som successivt ansamlas i kroppen. Etiologin till sjukdomen är dock helt okänd. Det har länge spekulerats i att vissa genetiska förändringar, såsom deletioner/mutationer inom kromosom 11, 13 och 17 kan vara bidragande orsaker, men eftersom man inte har lyckats identifiera dessa genetiska förändringar hos alla patienter har de inte fullt ut kunnat förklara sjukdomens uppkomst.

Sjukdomsförloppet är heterogent och kan variera avsevärt mellan olika patienter; vissa patienter kan leva i ett tiotal år med ett relativt stillsamt förlopp med ingen eller minimal behandling, medan andra dör inom några år med

snabbt progredierande sjukdom trots behandling. Trots att man de senaste åren gjort framsteg vad gäller behandlingen av KLL så har det förblivit en obotlig sjukdom.

NYA PROGNOSTISKA MARKÖRER

Förutom klinisk stadieindelning enligt Rai och Binet (Rai et al, 1975; Binet et al, 1981) så har det länge saknats bra markörer för att tidigt i sjukdomsförloppet kunna förutse hur sjukdomen kommer att utvecklas. De senaste åren har dock ny molekylärbiologisk kunskap möjliggjort ny indelning av sjukdomen i olika prognostiska grupper.

KLL har bland annat visats bestå av två kliniska undergrupper utifrån förekomst av så kallade somatiska hypermutationer inom den tunga immunoglobulin(IgH)-genen, där en omuterad IgH-gen (<2 procent mutationer) är associerad med en mer aggressiv sjukdom än en muterad IgH-gen (>2 procent mutationer) (Hamblin et al, 1999; Damle et al, 1999). KLL-patienter med mute-

rad IgH-gen (cirka 50 procent av patienterna) uppvisar ungefär dubbelt så lång överlevnad (cirka 12–25 år) som patienter med omuterad IgH-gen (ca 6–9 år).

Således har de patienter som har mutationer inom IgH-genen större chans att leva längre jämfört med de patienter som helt saknar mutationer inom denna gen. Den prediktiva styrkan för Ig-mutationsstatus har bekräftats i ett stort antal studier och mutationsstatus är idag en av de starkaste oberoende prognostiska markörerna i multivariatanalys (Kröber et al, 2002; Oscier et al, 2002).

En stor fördel med Ig-mutationsstatus är också att den inte förändras under förloppet utan analys (av blod eller benmärg) kan ske närhelst under sjukdomen.

Nyligen har man även kunnat visa att det finns ytterligare undergrupper av KLL med nyttjande av särskilda variabla gensegment inom IgH-genen, bland annat VH3-21-genen, som har sämre prognos oavsett mutationsstatus

ger tidig
prognos



(Tobin et al, 2003). Sannolikt kommer man framöver att hitta ytterligare undergrupper av prognostisk betydelse utifrån analys av IgH-genen.

I Sverige görs i dag Ig-mutationsstatus som rutin i Umeå, Uppsala och Linköping. Metoden omfattar PCR-amplifiering och sekvensering av ett cirka 300 baspar långt DNA-fragment som därefter jämförs med olika databaser för att beräkna mutationsstatus.

SURROGATMARKÖRER

Med tanke på att inte alla laboratorier kan sekvensera IgH-genen har man de senaste åren försökt identifiera surrogatmarkörer som skulle kunna analyseras med flödescytometri och läggas till dagens standardpanel av antikroppar vid KLL-diagnostik. CD38-uttryck visades tidigt korrelera med mutationsstatus där omuterade KLL-patienter hade högt CD38 och vice versa (Damble et al, 1999).

Dock visade uppföljande studier att korrelationen inte var tillräcklig för att CD38 skulle kunna ersätta mutationsstatus, även om CD38 verkar kunna fungera som en oberoende prognostisk markör. Problemet i dag med CD38 är att cirka en fjärdedel av patienterna kan ändra sitt uttryck under sjukdomsförloppet och att nivån för positivitet inte är helt klarlagd (bland annat har 7, 20 och 30 procent föreslagits).

Mer lovande är flödescytopetrisk analys av proteinkinasen ZAP70 som nyligen föreslagits vara en bättre surrogatmarkör för IgH-mutationsstatus, då patienter med omuterad IgH-gen uttrycker ZAP70 medan muterade patienter inte uttrycker proteinet (Crespo et al, 2003). Ett flertal studier har kunna bekräfta den mycket goda korrelationen mellan mutationsstatus och ZAP70-uttryck även om ett antal studier påvisat diskordanta fall (Orchard et al, 2004; Rassenti et al, 2004).

ZAP70 förfaller hursomhelst vara en oberoende prognostisk markör och sammanlagt mycket lovande som prediktiv faktor vid KLL. Problemet i dag är att laboratorier har haft svårt att analysera ZAP70 rutinmässigt då det inte finns en bra kommersiellt tillgänglig ZAP70-antikropp. Ett annat problem är att det

saknas en standardiserad metod för flödescytometri. Det pågår för fullt försök till standardisering av tekniken genom European Leukemia Network (www.leukemia-net.org) som förhoppningsvis kommer att komma fram till ett användbart protokoll.

ANALYS AV GENETISKA AVVIKELSER

Analys av kromosomavvikelser med flourescens in situ hybridisering (FISH) har också visats vara ett viktigt prognostiskt verktyg för att förutspå aggressivare sjukdom vid KLL. Patienter med 11q-deletioner (cirka 15–20 procent) eller 17p-deletioner (cirka 5–10 procent) har påtagligt sämre överlevnad än patienter med 13q-deletion (cirka 55–65 procent) (Döhner et al, 2000), bland annat har patienter med 17p-deletion en medianöverlevnad på cirka 2,5–4 år. Även trisomi 12 (cirka 15–25 procent) har visats

korrelera med progressiv sjukdom även om det i dag är oklart om den totala överlevnaden är försämrad. De prognostiskt ogynnsamma kromosomavvikelsena har framförallt visats hos patienter med omuterad IgH-gen (Kröber et al, 2002).

FISH-analysen kan med fördel göras på interfaskärnor på utstrykspreparat (perifert blod eller benmärg) och det finns i dag kommersiella FISH-prober för de viktigaste avvikelserna som används av ett flertal laboratorium i Sverige.

Att påvisa patienter med 17p-deletion är av särskild vikt eftersom dessa patienter svarar särskilt dåligt på konventionell behandling men förefaller svara på alternativ behandling såsom behandling med anti-CD52-antikropp, alemtuzumab (Lozanski et al, 2004).

Telomerlängden på kromosomerna är ett exempel på en ny, intressant genetisk markör som också visats ha prognostisk betydelse vid KLL, där korta telomerer korrelerar med omuterad IgH-gen och dålig prognos (Grabowski et al, 2005).

Det finns i dag PCR-teknik tillgänglig för denna lovande analys som skulle kunna bli rutin framöver.

Sannolikt kommer en rad andra genetiska förändringar att visa sig ha klinisk relevans, som vi kommer att kunna lägga till den prognostiska arsenalen.

PROGNOSTISKT INDEX BEHÖVS

Utifrån den nya genetiska och tumörbiologiska kunskapen har vi de senaste åren således blivit allt bättre på att undergruppera sjukdomen och kan då allt säkrare göra prognosbedömning. Sannolikt kommer vi att behöva skapa någon form av prognostiskt index där ett flertal markörer analyseras för att få en så säker bedömning som möjligt. De nya upptäckterna kommer förhoppningsvis att leda till att nya behandlingsformer utvecklas och öppnar möjligheten att kunna ge en bättre och mer riktad behandling till patienter med KLL.

De nyvunna kunskaperna förväntas få stor genomslagskraft i kliniken, till att börja med i nya behandlingsstudier. I Uppsala har vi sedan tre år analyserat Ig-mutationsstatus och FISH på alla patienter med nydebuterad KLL under 70 år.

En ny nordisk-holländsk-polsk studie planeras inom kort där man kommer att rikta behandlingen bland annat utifrån de nya prognostiska markörerna. Patienter yngre än 70 år med behandlingskrävande sjukdom kommer att analyseras för både Ig-mutationsstatus och FISH-avvikelser, där patienter med negativa prognostiska markörer, det vill säga omuterad IgH-gen och 11q-/17p-avvikelser, kommer att randomiseras mellan behandling med fludarabin och cyklofosfamid med eller utan anti-CD52-antikropp.

Studien kommer förhoppningsvis i gång under hösten och är ett gott exempel på att den nya molekylärbiologiska kunskapen har tagits tillvara för att skapa nya strategier vid behandling av KLL. Förhoppningsvis kommer vi att se fler av den typen av studier vid KLL framöver, där nya behandlingsformer leder till att vi kan bota patienterna från deras sjukdom.

>>Kronisk lymfatisk leukemi är den vanligaste formen av leukemi hos vuxna i västvärlden och sjukdomen drabbar främst äldre personer.<<

>>Utifrån den nya genetiska och tumörbiologiska kunskapen har vi de senaste åren blivit allt bättre på att undergruppera sjukdomen och kan göra allt säkrare prognosbedömning.<<

Om du vill läsa mer om nya prognostiska markörer vid KLL så har författaren till denna artikel nyligen skrivit en översiktsartikel

i ämnet i Medical Oncology (Tobin G & Rosenquist R. Prognostic usage of VH gene mutation status and its surrogate markers and the role of antigen selection in chronic lymphocytic leukemia. Medical Oncology 2005; 22: 217-28.).

Referenser

Binet JL, Auquier A, Dighiero G, et al. Cancer 1981; 48: 198-206.
Crespo M, Bosch F, Villamor N, et al. N Engl J Med 2003;348(18):1764-75.
Damle RN, Wasil T, Fais F, et al. Blood 1999; 94:1840-7.
Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A, et al. N Engl J Med 2000; 343:1910-6.
Grabowski P, Hultdin M, Karlsson K, et al.

Blood 2005; 105: 4807-12.
Hamblin TJ, Davis Z, Gardiner A, et al. Blood 1999; 94:1848-54.
Krober A, Seiler T, Benner A, et al. Blood 2002; 100:1410-6.4.
Lozanski G, Heerema NA, Flinn IW, et al. Blood. 2004;103: 3278-81.
Orchard JA, Ibbotson RE, Davis Z, et al. Lancet 2003;363:105-11.
Oscier DG, Gardiner AC, et al. Blood 2002;100(4):1177-84.
Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, et al. Blood 1975; 46: 219-34.
Rassenti LZ, Huynh L, Toy TL, et al. N Engl J Med 2004; 351: 893-901.
Tobin G, Thunberg U, Johnson A, et al. Blood 2003; 101:4952-7.

RICHARD ROSENQUIST BRANDELL, DOCENT, ÖVERLÄKARE
RUDBECKLABORATORIET, UPPSALA UNIVERSITET/AKADEMISKA SJUKHUSET I UPPSALA



Med styrkan att leda.
Och finna nya vägar.

Ett självklart val vid icke-småcellig lungcancer
Ökad möjlighet till överlevnad i kombination med en hanterbar biverkningsprofil har gjort Gemzar till ett naturligt förstahandsval vid lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer.^{1,2}

Nytt förstahandsval vid metastaserad bröstcancer
Gemzar/taxanbehandling ger signifikant förbättrade behandlingsresultat vid metastaserad bröstcancer och dessutom en signifikant bättre livskvalitet jämfört med enbart taxanbehandling.^{3,4}

Ny 2nd-linebehandling vid ovarialcancer
Hos kvinnor med ovarialcancerrecidiv har Gemzar/carboplatin visat ge signifikant bättre behandlingsresultat, jämfört med enbart carboplatin. Kombinationsbehandling med Gemzar ger dessutom en signifikant förbättrad livskvalitet.⁵

Indikation: Lokalt avancerad eller metastaserad blåscancer i kombination med andra cytostatika. Lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer i kombination med andra cytostatika. Lokalt avancerad eller metastaserande adenokarcinom i pankreas hos patienter med gott allmäntillstånd och med tillräcklig benmärgsreserv. Lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer i kombination med paklitaxel hos patienter med recidiverande sjukdom efter (neo)adjuvant kemoterapi. Tidigare kemoterapi skall ha inkluderat en antracyklin om inte sådan är kontraindicerad. Lokalt avancerad eller metastaserad epitelial ovarialcancer i kombination med carboplatin hos patienter med recidiverande sjukdom efter en recidivfri period på minst 6 månader efter platinabaserad förstahandsterapi. **Förpackning:** Pulver till infusionsvätska, lösning 200 mg. För mer info. se www.fass.se
Referenser: 1. Le Chevalier T et al. Lung Cancer 2005;47:69-80. 2. Fass. 3. Albain et al. Proc ASCO 2004, abstrakt 510. 4. Moinpour et al. Proc ASCO 2004, abstrakt 621. 5. Pfisterer et al. ASCO 2004, Oral presentation, Abstrakt 5005.

GEMZAR
(gemcitabine)



>> Att diskutera sin utveckling och utmaningarna i arbetet med en erfaren och engagerad person är många gånger ett kraftfullt verktyg för att komma vidare. <<

När organisationerna bantar får färre människor axla ett större ansvar. Ofta saknas det stöd medarbetarna behöver för att lyckas med sina uppgifter. Ett organiserat mentorskap kan vara en lösning.

Anna Byström, ansvarig för mentorprogrammen på Aptus Consulting, visar på mentorskapets möjligheter

MENTORSKAP

– bra för både organisation och individ

Mentorskap är inget nytt fenomen. Ordet mentor har sitt ursprung i den grekiska mytologin. Odysseus gode vän Mentor fick förtroendet att ansvara för utvecklingen av Odysseus son Telemachos när han gav sig ut på sina äventyr.

Mentorskap fanns tidigt som ett samhällsfenomen i det antika Grekland men riktade sig då endast till den manliga delen av befolkningen. I Nationalencyklopedin ger man ordet mentor betydelsen uppfostrare, lärare och ordet adept betydelsen lärjunge (särskilt utvald).

Att en äldre och mer erfaren person tar sig an en yngre och mindre erfaren person är alltså ingen ny företeelse, men det moderna mentorskapet i den betydelse ordet har i dag var en okänd företeelse fram till slutet av 70-talet.

Mentorskap har sedan dess etablerats som en populär och erkänd form av chefsutveckling, karriärutveckling och personlig utveckling för dagens och morgondagens chefer både nationellt och internationellt.

ENSAM MED HÖGA WAV

Chefer, ledare och specialister runt om i företag och organisationer uttrycker ofta en frustration över den "ensamhet" de känner inför nya utmaningar. Kravet på prestation är hög samtidigt som organisationens förmåga att

ge stöd inte lever upp till deras behov. Att diskutera sin utveckling och utmaningarna i arbetet med en erfaren och engagerad person är många gånger ett kraftfullt verktyg för att komma vidare.

Den egna chefen är ofta hårt belastad och inte alltid tillgänglig i den utsträckning man önskar. De utbildningar och kurser som erbjuds är också ofta av generell karaktär och ger ingen lösning på de surdegar som travar upp sig på skrivbordet. En hängiven person med rätt erfarenhet kan vara precis den katalysator man behöver för att utvecklas.

Med ett genomtänkt mentorskap finns det goda möjligheter att på ett effektivt sätt utveckla individer och organisationer till att nå sin fulla potential. Samtalen blir effektiva om de styrs av de frågeställningar som är angelägna för organisationen och adepten och om mentorn har rätt bakgrund och erfarenhet för att tackla dem.

Med en extern mentor kan diskussionerna vitaliseras genom att tillföra nya perspektiv och det kan öppna nya dörrar. Fungerande chefer som utvecklar fungerande team leder i sin tur till bättre lönsamhet.

En utvecklande mentor-adeptdialog bygger på att bägge parter är engagerade och öppna. För det krävs trygghet och tillit, varför tystnadsplikt och god

etik är en självklarhet. En annan viktig förutsättning är att mentor och adept står i oberoendeställning till varandra så att dialogen kan ske fritt, utan baktanke eller rädsla för att säga fel saker. Adepten måste också visa en aktiv vilja att förändra sitt beteende och vara öppen för att mentorn lyfter fram och diskuterar svagheter hos denne.

Mentorn förväntas främst dela med sig av de yrkeserfarenheter han eller hon gjort i olika befattningar och som chef och ledare på olika nivåer, men också av andra livserfarenheter. Mentorns bakgrund bör därför vara väl matchad med adeptens yrkesroll, med det adeptyn önskar utveckla sig i riktning mot och med de specifika frågeställningar han eller hon vill fokusera på.

Innehållet i samtalen beror naturligtvis på varje enskild mentor-adeptrelation men generellt gäller följande huvudområden:

- Arbetssituationen – mål, ansvar, befogenheter, arbetsbelastning.
- Ledarskap – ledarstil, förändringsarbete.
- Arbetsrelationer och arbetsklimat – svåra samtal, lagarbete, internpolitik.
- Självkännedom – styrkor och svagheter, hantering av negativa beteenden.
- Privatliv – familj, hälsa, balans i livet.
- Utveckling/Karriär – vad ska bli nästa steg.

GE ADEPTEN RÅG I RYGGEN

Mentorns roll är inte i första hand att vara rådgivare. Samtalen som förs är snarare resonemang kring aktuella frågeställningar. Om mentorn antar rollen som rådgivare kommer adepten inte att utvecklas i samma utsträckning som om adepten själv får komma fram till sina beslut. Mentorns roll är att ställa frågor som leder vidare och på så sätt hjälpa adepten att belysa en frågeställning ur flera perspektiv inför det beslut som ska fattas.

En viktig roll för mentorn är också att stärka adeptens självförtroende inför nya utmaningar. Genom att uppmärksamma och bekräfta positiva handlingar får adepten "råg i ryggen" att våga anta större utmaningar. Att våga anta utmaningar, att sträcka sig utanför sin komfortzon och att reflektera och dra slutsatser över resultatet är saker som leder till utveckling.

Nyligen publicerades en D-uppsats som belyser mentorskap, författad av Pär Ohlsson på Sociologiska Institutionen

vid Uppsala Universitet. Uppsatsen baseras till stor del på intervjuer med adepter och mentorer som deltagit i ett externt anordnat mentorprogram. Uppsatsen har fått rubriken "Jag känner mig som Kung" – ett direkt citat från en av de intervjuade adepterna och tillika en sammanfattning av den känsla intervjuade adepter beskrev sig ha i sin relation till mentorerna. Ett gott betyg till deras mentorer.

I studien framkom att det utan tvekan också skett en utveckling för adepterna på kortare sikt med lösningar på aktuella vardagsproblem, men också på längre sikt genom den tankeprocess samtalen satt igång. Inte minst den tankeprocess som handlar om ökad självinsikt och förmågan att hantera den.

Vem som är en bra mentor beror på vem som är adept och på de frågeställningar som ska diskuteras. Om adepten exempelvis är ny i rollen som överläkare och bland annat vill diskutera frågor kring yrkeskompetensen blir en mentor med erfarenhet som överläkare ett bra

val. Men långt ifrån alla överläkare, till och med framgångsrika sådana, kommer att visa sig vara bra mentorer.

För att hjälpa andra till utveckling och mognad måste man själv ha kommit till mognad och självinsikt. Dessutom ska man ha ett stort intresse för andra människor och en stark vilja och erfarenhet av att bidra till andras utveckling. En bra mentor är prestigelös, sätter adepten främst och låter honom eller henne ta plats i mötet dem emellan.

Att ha en coachande attityd, vara en god lyssnare med förmåga att ställa kloka frågor, att vara positiv, öppen och att bjuda på sig själv är andra viktiga egenskaper. En bra mentor är en mentor som ser sitt engagemang som en del av sin egen utveckling och som också prioriterar att avsätta tid för sin adept. Innan mentorn säger ja till adepten måste han eller hon först ha tagit ställning till att sätta engagemanget högt upp på sin prioriteringslista.

>> En utvecklande mentor-adeptdialog bygger på att bägge parter är engagerade och öppna. <<

ORGANISERAT MENTORSKAP

Många hittar på egen hand en person man känner förtroende för och gärna använder som rådgivare och diskussionspartner i olika frågeställning. Samtalen är ofta både trevliga och givande men många gånger inte så genomtänkta och därmed inte heller så effektiva som de skulle kunna vara. Med ett genomtänkt och organiserat mentorskap blir processen tydligare och samtalen mer fokuserade på den målsättning adepten och mentorn sätter upp. Därför söker sig allt fler till de olika mentorprogram som erbjuds, antingen internt inom den egna organisationen eller externt av utomstående anordnare.

I valet mellan interna och externa mentorprogram bör man fundera över dels vad som är möjligt och dels vilket syfte man vill uppnå.

Interna mentorprogram lämpar sig för stora organisationer och erbjuds i syfte att till exempel skapa och befästa företagskulturen, överbrygga klyftor i organisationen, bereda vägen för specifika grupper (exempelvis kvinnor eller nyanställda), bygga interna nätverk, mm.

Fördelen är att den interna mentorn kan organisationen och dess värderingar, dess formella och informella vägar och kan öppna dörrar i det interna nätverket.

Nackdelen är att han eller hon inte är en oberoende part. Dialogen kring utmaningarna i adeptens arbete blir därför aldrig helt öppen och funderingarna kring den egna karriärutvecklingen inte helt genomlysta.

Detta är också en orsak till varför interna mentorprogram bara lämpar sig för större organisationer där det organisatoriska avståndet till mentorn är till-

räckligt betryggande. Med en intern mentor finns också risken att kreativiteten i diskussionerna kring arbetet hämmas av att mentorn är alltför väl inkörd i organisationens "gamla hjulspår".

Som en konsekvens av det resonemanget är ett externt mentorprogram den enda utvecklande möjligheten för mindre organisationer. Nackdelen är att mentorn inte är förtrogen med adeptens organisation och hur den fungerar formellt och informellt. I det fall adeptens organisation är medelstor eller liten brukar den å andra sidan inte vara mer komplex än att mentorn snabbt kan skapa sig en tillräcklig överblick för att förstå i vilket sammanhang adepten befinner sig och vilka problem och möjligheter som då kan finnas.

Fördelen med en extern mentor är att den oberoende relationen gör dialogen helt öppen och med "alla kort på bordet" är det lättare att se olika möjligheter. En annan fördel är att mentorn för med sig nya perspektiv och öppnar dörrar till externa nätverk.

Inom vissa organisationer finns en oro för att ett individuellt samtal med en oberoende extern person kan påverka medarbetaren i fel riktning. Genom att sanktionera mentorprogrammet inom organisationen och diskutera igenom syfte, målsättning och konkreta frågeställningar i ledningen och med berörda adepter och deras närmsta chefer minskar den risken.

I stora organisationer förekommer ofta både interna och externa mentorprogram parallellt. För stora organisationer som har interna mentorprogram är syftet med externa mentorer just att ge möjlighet till den oberoende dialogen och nya perspektiv. Många som har en

extern mentor har redan en mentor från den egna organisationen, ett bevis på de skilda syftena.

TÄNK EFTER FÖRE

Uppgiften för den som anordnar ett mentorprogram är att skapa bästa möjliga förutsättning för de individuella samtalen mellan adept och mentor. Oavsett vilken typ av mentorsrelation man väljer (intern eller extern) finns det stora vinster att hämta om det finns en tydlig och genomtänkt struktur som stödjer processen från början till slut.

Innan adepten går in i ett program är det viktigt att ur adeptens perspektiv både klarlägga syfte, målsättning och angelägna frågeställningar och att säkerställa att den önskade utvecklingen stämmer överens med organisationens egna verksamhetsmål. När programmet är sanktionerat av adeptens chef är nästa steg att hitta en lämplig mentor som matchar behovet.

Valet av mentor är den mest kritiska faktorn för ett lyckat program. Förutom att mentorn ska ha rätt bakgrund och attityd måste också personkemin fungera så att dialogen präglas av öppenhet och tillit. Ett gediget arbete med grundliga intervjuer med både adepten och potentiella mentorer borgar för en "perfect match" och därmed också ett stort utbyte av programmet.

Om flera mentor-adeptpar startar samtidigt kan man med fördel ha en gemensam programstart. Syftet med en programstart är att ge struktur för hur samtalen ska läggas upp, att visa på vikten av tydliga mål, en förberedd agenda och att avsätta tid för återkoppling till föregående möte liksom, inte minst, att påtala vikten av att ge tid för eftertanke

>> Mentorns roll är inte i första hand att vara rådgivare. Samtalen som förs är snarare resonemang kring aktuella frågeställningar. <<

och reflektion mellan träffarna.

Många adepter är uppslukade av akuta problem. Risken är då att mötena kommer att handla om dessa. Genom att bestämma hur mycket tid varje fråga får ta säkerställer man att frågor som handlar om långsiktig utveckling inte glöms bort.

Om frågeställningarna är väl förberedda både av adept och mentor är det påtagligt hur mycket man hinner avhandla på några timmar. Med god förberedelse och en fungerande mötesstruktur kommer varje möte att leda till konkreta beslut för adepten. Att omsätta besluten i handling blir en form av "läxa" att redovisa vid nästa tillfälle.

För att säkerställa att man befinner sig på rätt spår bör man kontinuerligt checka av mot uppställda mål.

AKTIVT STÖD TILL BÅDA PARTER

Om mentorerna är utvalda med omsorg har de också rätt attityd och rätt "verktygslåda" för att på bästa sätt leda, pusha och utmana sin adept. Ändå uppkommer ibland situationer och frågeställningar som mentorn känner behov av att diskutera med en tredje part. Det kan handla om att sätta gräns för vad som är mentorns roll eller diskutera hur man kommer vidare i en låst eller känslig situation.

Ett bra sätt är att samla en grupp mentorer inför deras uppdrag och tydliggöra vad som ingår i deras roll, men också vad som inte förväntas av dem. Det kan också vara idé att fylla på mentorns kunskap kring samtalsteknik och belysa vikten av målsättning och mötesstruk-

tur. Även om det bör vara adeptens ansvar att driva relationen händer det ofta att mentorn måste gå in och styra upp samtalet när tiden rinner iväg och risken för att man inte kommer att nå de uppsatta målen ökar.

Finns det en diskussionspartner till hands för mentorerna under programmet ökar effektiviteten genom att man snabbare hittar sätt att angripa uppkomna situationer. En sådan tredje part (ofta anordnaren av mentorprogrammet) måste omfattas av samma sekretess och tystnadsplikt som måste råda för att mentorer och adepter ska känna sig trygga.

I ansvarsfördelningen mellan adept och mentor är det lämpligt att adepten är den som driver relationen, tar initiativ till målsättningar för programmet och ansvarar för agendan inför mötena.

Även om adepten är positiv till mentorprogrammet är det ibland svårt att komma igång med samtalen. I en kortsiktig prioritering i den akuta vardagen är det lätt att skjuta mentorssamtalen framför sig. Vad adepten inte ser förrän han eller hon kommit igång är att den tid man tillbringar tillsammans med sin mentor snabbt återbetalas sig genom den konkreta hjälp samtalen ger.

Adepterna kan ibland också behöva stöd för att hålla sig till sin uttalade målsättning. I en turbulent vardag är det lätt att akuta frågeställningar får ta för stor plats.

Vanligtvis sträcker sig ett organiserat mentorskap över ett år. Några kommer att fortsätta att träffas även efteråt men det finns ändå anledning att reflektera över vad relationen givit under året. Knyt ihop säcken genom att peka på de händelser och den utveckling som skett, både i arbetet och privat. Har målsättningarna uppnåtts, eller finns det frågeställningar kvar att arbeta med?

För anordnaren är det viktigt att markera att programmet är slut. Samtidigt kan de passa på att få adepternas och mentorernas respektive syn på vad programmet givit, och på hur det eventuellt skulle kunna förbättras.

Sammanfattning

- Mentorskap är ett effektivt verktyg för utveckling av organisationer om syfte och målsättning för adepten är i harmoni med organisationens övergripande verksamhetsmål. Med ett genomtänkt och organiserat mentorskap som stödjer processen för de enskilda mentor-adeptparen blir resultatet det önskade.

- Att tänka igenom vad som ska åstadkommas, fastlägga vilka frågeställningar som är angelägna för adepten och hitta rätt mentor för att tackla dem är avgörande för att mentorskapet ska bli meningsfullt.

- En fri dialog som grundas på öppenhet och tillit är en förutsättning för att samtalen ska leda framåt. Adepten måste känna sig trygg och våga belysa frågeställningarna ur ett helhetsperspektiv.

- Det är syftet och målsättningen med mentorskapet som styr valet mellan en mentor från den egna organisationen (intern mentor) eller en oberoende person utifrån (extern mentor). De flesta organisationer är för små för att en intern mentor ska fungera. Då bör man hellre erbjuda en extern mentor.

- Många gånger är också syftet att få adepten att tänka i nya banor, utanför den egna organisationens gamla hjulspår. Också då är en extern mentor att rekommendera.

- Även om adept och mentor är en "perfect match" finns det mycket att vinna på att en tredje part ger individuellt stöd under samtalsprocessen. Om stödet är uttalat och systematiserat är chansen större att man fångar upp eventuella problem tidigt och därmed förhindrar att processen rinner iväg i fel riktning.



Ojämlig tillgång till cancervård i Europa

Europas befolkning har en mycket ojämlig tillgång till nya innovativa cancerläkemedel. Österrike, Spanien och Schweiz har bäst genomslag.

Tjeckien, Ungern, Norge, Polen och England sämst.

Det framgår av en rapport som presenterades inför EU-parlamentet i oktober.

Författarna **Nils Wilking**, Karoliska Institutet, och **Bengt Jönsson**, Handelshögskolan, sammanfattar här sin rapport.

Denna rapport undersöker huruvida patienter inom Europa har en jämlig och tidig tillgång till nya innovativa cancerläkemedel. Undersökningen omfattar 19 länder (se faktaruta) med totalt 447 miljoner invånare, vilket utgör 76 procent av befolkningen i Europa (utom Ryssland och Turkiet) och 96 procent av befolkningen inom EU, om man inte räknar med Norge och Schweiz (som finns med i undersökningen).

I undersökningen fokuserar vi på tre av de fem mest förekommande tumörtyperna inom Europa: bröstcancer, koloncancer och lungcancer (speciellt non-small-cell lungcancer). Även hematologi finns representerad i form av non-Hodgkin's lymphoma och kronisk myeloisk leukemi (KML). Incidens och mortalitetsdata för dessa cancertyper är tagna från IARC:s (International Agency for Research in Cancer) databas och är aktuella för åren 1997 respektive 2002.

Vi undersökte den aktuella cancerforskningen inom EU, tidsgränser för rapportering och prisbeslut, gjorde en uppskattning av hälsoteknologins roll och

tittade på ekonomiska utvärderingar och budgetbegränsningar för att avgöra deras inverkan på europeiska cancerpatienters tillgång till nya och innovativa droger.

För att kunna förstå användningen av cancerdroger i Europa gjordes en studie på 56 cancerläkemedel i de 19 länderna. (Portugal fanns med i makroanalysen av den generella acceptansen av cancerläkemedel, men var inte inkluderat i analysen av specifika droger på grund av bristen på tillgänglig data.) Försäljningsdata från IMS Health, IMS MIDAS/Q4 2004 användes som grund för läkemedelsanvändningen. Tre tidsperioder valdes ut och läkemedlen kategoriserades enligt

dess: 1993, 1993–1998 och 1999–2004 (definierat som det första introduktionsdatumet i alla inkluderade länder).

Slutligen valdes de droger ut som ansågs resultera i betydelsefulla framsteg för en specifik tumörtyp eller ett terapeutiskt område. Dessa inkluderades i undersökningen: trastuzumab för bröstcancer; oxaliplatin, irinotecan och capecitabine för koloncancer (capecitabine är också indicerad för behandling av metastatisk bröstcancer); gemcitabine och vinorelbine för lungcancer; rituximab för non-Hodgkin's lymphoma; imatinib för KML. Några av de läkemedel som är inkluderade i studien (till exempel trastuzumab, rituximab och imatinib) är kända som targeted therapies, målriktad terapi.

Länder jämfördes med varandra och med den genomsnittliga försäljningen i Europa.

OBALANS I TILLGÅNGEN

Det är viktigt att understryka att antalet cancerfall inom Europa ökar. Dödligheten håller däremot på att stabiliseras, den till och med minskar i vissa länder,

Länder som ingår i rapporten

Österrike, Belgien, Tjeckien, Danmark, Finland, Frankrike, Tyskland, Grekland, Ungern, Irland, Italien, Nederländerna, Norge, Polen, Portugal, Spanien, Schweiz, Sverige och England



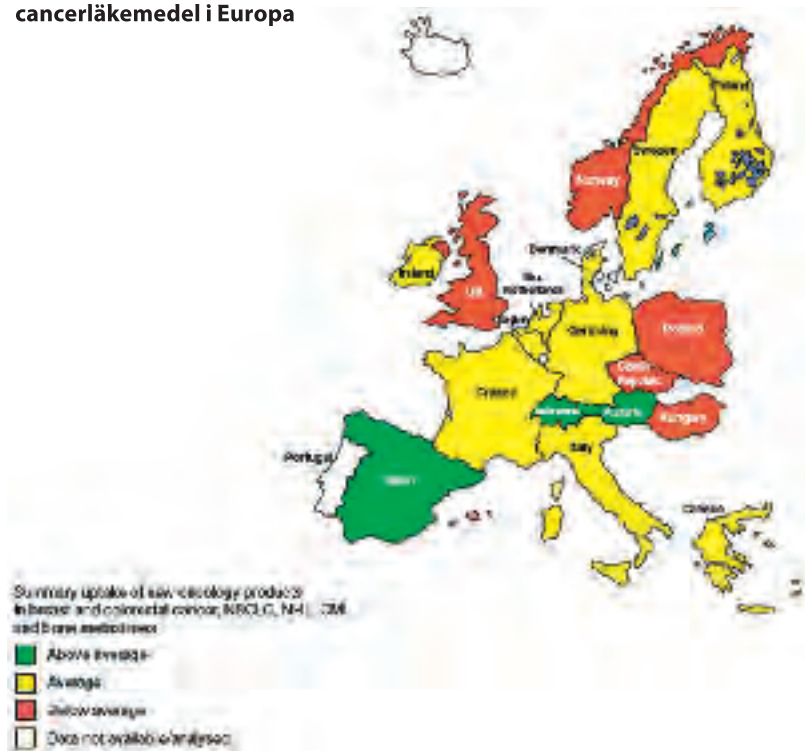
vilket betyder att färre patienter dör i cancer. Undantaget gäller lungcancer hos kvinnor, där dödsfallen fortfarande ökar i de flesta länderna (se figurerna 1–5).

Vår analys indikerar att det finns obalans i cancerpatienters tillgång till cancerläkemedel i Europa och tillgången varierar beroende på hemland. Det är stora skillnader mellan länder i hur stort genomslag cancerläkemedlet fått och tidpunkten när de blivit tillgängliga för patienterna.

Österrike, Spanien och Schweiz var generellt de tre länderna i topp när det gällde användning av de nyaste cancerläkemedelsterapierna, tillgängliga mellan 1999 och 2004. Tjeckien, Ungern, Norge, Polen och England låg konstant under det europeiska genomsnittet för användning av nya cancerläkemedel för behandling av bröstcancer, koloncancer, lungcancer och non Hodgkin's lymfoma (se karta).

Den enda drogen som analyserats i denna rapport som har haft ett relativt likformigt och snabbt genomslag i Europa är imatinib, ett läkemedel som an-

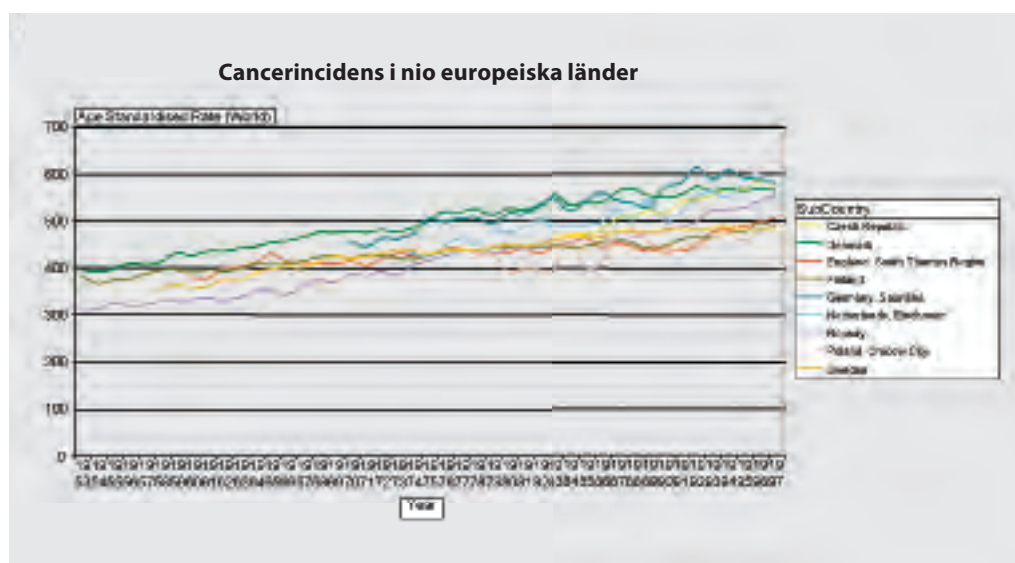
Användningen av nya cancerläkemedel i Europa



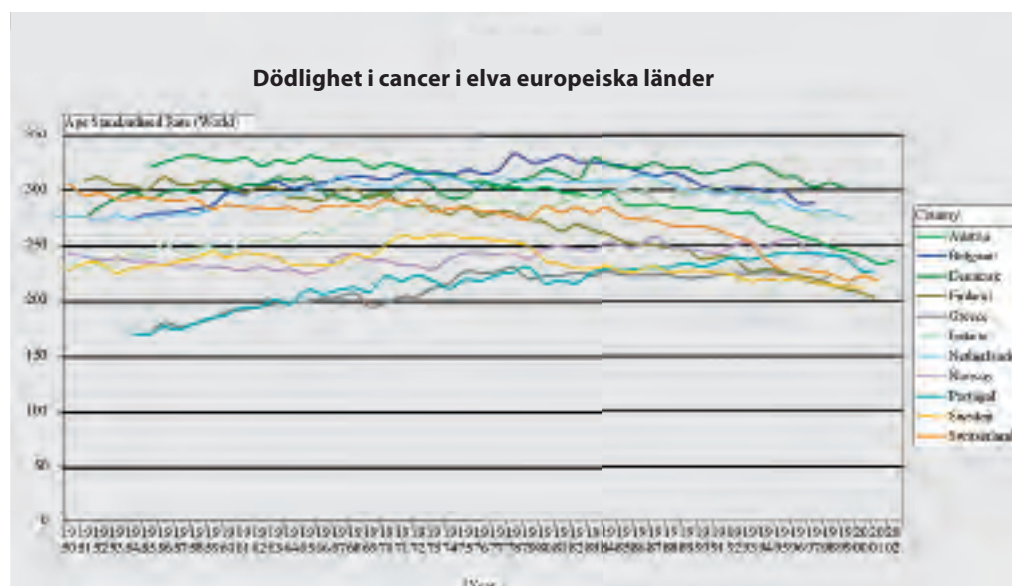
Kartan visar vilka länder som fått en snabbare spridning av nya cancerläkemedel och vilka som fått en långsammare spridning.

••• forskning och utveckling

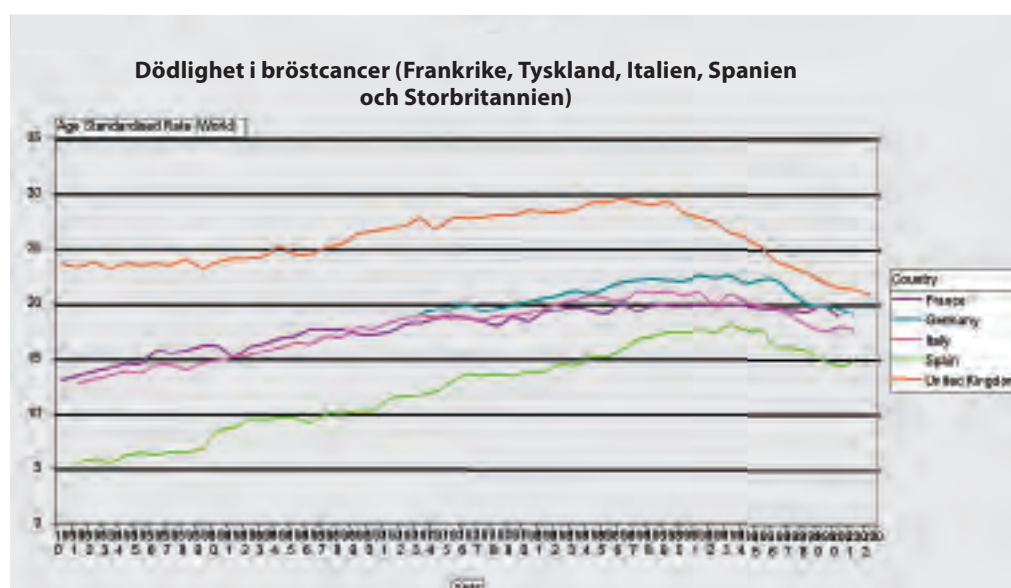
Figur 1. Cancerincidens per 100 000 invånare (åldersstandardiserat) i några europeiska länder (Tjeckien, Danmark, Finland, Tyskland, Holland, Norge, Polen, Sverige och Storbritannien).



Figur 2. Dödlighet i cancer per 100 000 invånare i Österrike, Belgien, Danmark, Finland, Grekland, Irland, Holland, Norge, Portugal, Sverige och Schweiz.



Figur 3. Dödlighet i bröstcancer per 100 000 invånare i Frankrike, Tyskland, Italien, Spanien och Storbritannien.



vänds vid behandling av KML och vid gastrointestinala stomatumörer (GIST). Denna sjukdom representerar en begränsad grupp patienter med ett begränsat antal behandlande läkare. Dessa faktorer, kombinerat med imatinibs erkända effektivitet, verkar ha underlättat detta snabba och likformiga genomslag på den europeiska marknaden. Ett ytterligare skäl till det snabba genomslaget är sannolikt att imatinib är ett receptförskrivet läkemedel och inte, som de flesta andra cancerläkemedel, en sjukhusprodukt (figurerna 6–9).

Dessa resultat understryker i realiteten att cancerpatienter i olika delar av Europa inte har lika tillgång eller lika snabb tillgång till cancerläkemedel. Har detta då någon betydelse för patienten? En medförfattare, Frank Lichtenberg från Columbia University, understryker i rapporten att tillgång till fler cancerläkemedel innebär förbättrade överlevnadssiffror. Hans analys av situationen i USA påvisar att ökningen av antalet tillgängliga cancerläkemedel bidrog till mellan 50 och 60 procent av ökningen i 5-årsöverlevnaden efter cancerdiagnos.

MÅNGA ORSAKER TILL SKILLNADER

Varför finns dessa skillnader? Faktum är att skillnaderna inte har bara en, utan ett stort antal orsaker. Vissa faktorer är välkända som bidragande orsak till tillgängligheten till nya cancerläkemedel, som forskningsresurser, godkännande av läkemedel, hälsoekonomins roll och eko-

nomiska följder som begränsar genomslaget av nya droger. Därför inkluderar rapporten även en utvärdering av dessa faktorer.

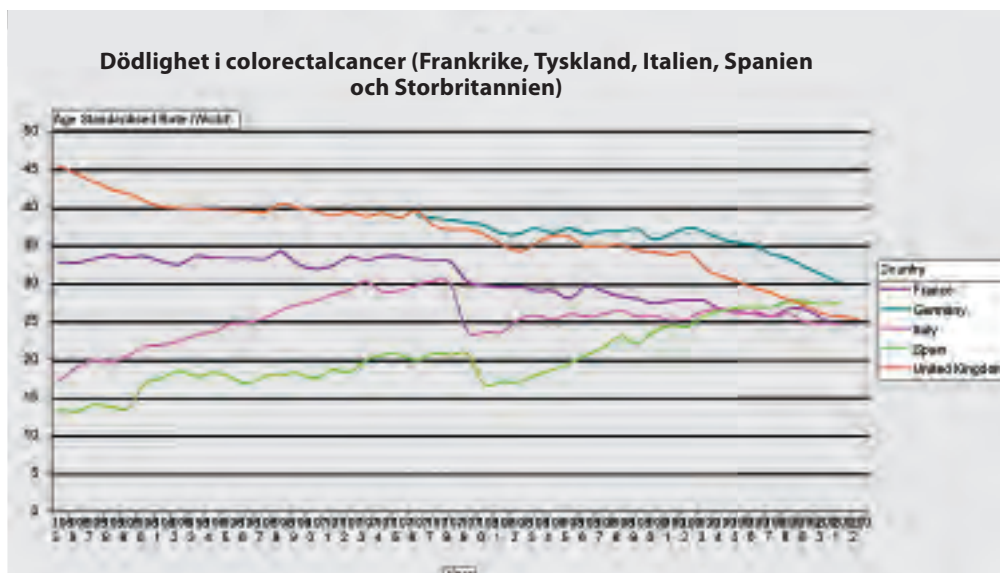
Ungefär 3,5–3,9 miljarder euro spenderas på cancerforskning i Europa varje år, med stöd av en kombination av allmänna (1,43 miljarder euro) och privata (2,1–2,5 miljarder euro) medel. Vägörenhet och donationer står för 50 procent av all icke kommersiell cancerforskning. Intressant är att USA spenderar sju gånger så mycket av allmänna fonder på cancerforskning som Europa.

Det är intressant att notera att England rankas som land nummer ett när det gäller storleken på direkta cancerforskningsanslag, där välgörenhetssektorn bidrar med mer än regeringen gör. Trots detta visar denna studie att England är sämre än andra europeiska länder på att ge cancerpatienter tillgång till nya cancerdroger.

Cancerdroger utgör 3,5–7 procent av den totala läkemedelsförsäljningen. Från 1987–2004 utgjordes 8,1 procent av alla godkända droger på den europeiska marknaden av cancerdroger. Läkemedelsindustrin satsar ungefär 15 procent av alla forskningsutgifter på cancerforskning. Nya data visar också att 25 procent av alla forskningsprojekt har cancer som ett av sina terapimål (en höjning från 13 procent 1985). Läkemedelsindustrins investeringar inom cancerforskning är procentuellt två till fyra gånger så stor som andelen försålda cancerläke-

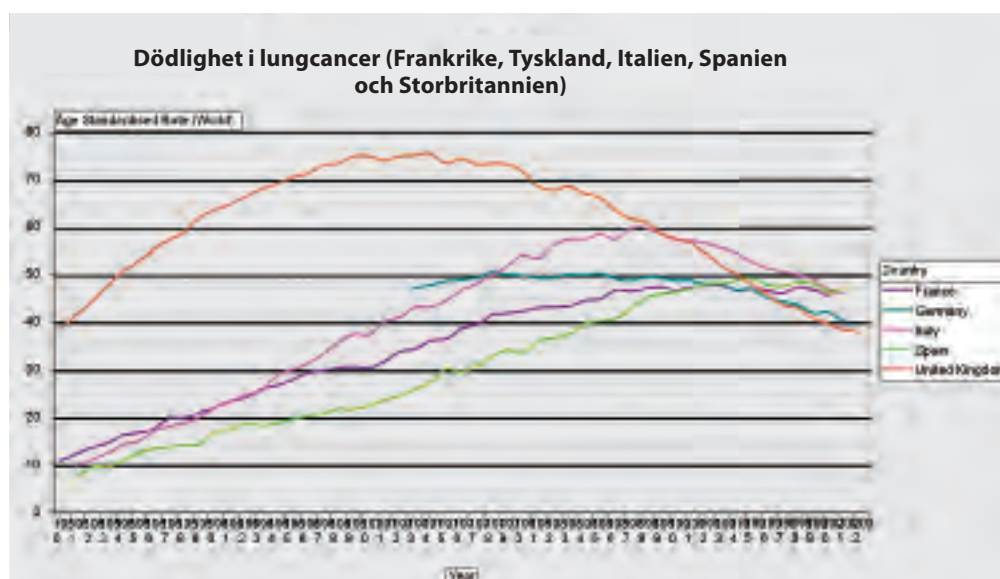
Cancerforskning i Europa

- 1,43 miljarder euro satsas på cancerforskning varje år i Europa genom insamlingar och myndighetsstöd (fördelat cirka fifty-fifty). USA satsar sju gånger så mycket.
- Uppskattningsvis satsar Europeisk läkemedelsindustri cirka 2,1–2,5 miljarder euro på cancerforskning varje år.
- Omkring 15 procent av läkemedelsindustrins forskningsbudget satsas på cancerområdet. Det är 2–4 gånger mer än procentandelen försäljning av cancerläkemedel jämfört med total läkemedelsförsäljning (3,5–7 procent).
- 25 procent av alla pågående forskningsprojekt inom läkemedelsindustrin har cancer som en av indikationerna.
- 15 procent av kostnaderna för forskning används inom cancerområdet. Det är tre gånger mer än andelen cancer i sjukvårdskostnaderna och fyra gånger mer än proportionen av cancerläkemedelsförsäljning jämfört med total läkemedelsförsäljning.



Figur 4. Dödlighet i colorectalcancer per 100 000 invånare i Frankrike, Tyskland, Italien, Spanien och Storbritannien.

Figur 5. Dödlighet i lungcancer (män) per 100 000 invånare i Frankrike, Tyskland, Italien, Spanien och Storbritannien.



Rekommendationer i rapporten

Hur kan nya innovativa läkemedel spridas till den optimala patientgruppen på så kort tid som möjligt?

- Det behövs en gemensam syn på patientnyttan, som innefattar snabba hälsoteknologiska utvärderingar efter att ett läkemedel använts kliniskt en tid.
- Det finns ett behov av att snabbt få reda på effekter på kostnader och budget. Sjukvårdshuvudmännen och läkemedelsindustrin bör gemensamt planera introduktionen av nya läkemedel med ett två- till treårsperspektiv.
- Det finns ett behov av ett långsiktigt synsätt på ett nytt läkemedels hela livscykel.

medel i relation till den totala läkemedelsförsäljningen.

EMA:s kommitté CHMP (Committee for Human Medicinal Products) godkänner alla nya cancerläkemedel i Europa. Tjugo anticancermedel har sedan starten 1995 blivit godkända inom EU via denna godkännandeprocess. För tillfället är mediantiden för godkännande

av nya cancerdroger i Europa över ett år, ungefär 418 dagar.

Det är också värt att notera att trots att CHMP ger sitt godkännande till en marknadsauktorisering för hela EU, har en del länder egna restriktioner angående pris och ersättningskriterier som ytterligare spär på obalansen mellan länderna i Europa.

DET FJÄRDE HINDRET

Hälsoteknologiska och ekonomiska utvärderingar kallas ibland för det "fjärde hindret" för patienters möjlighet att få behandling med nya cancerdroger. Undersökningen visar att det under 1990-talet gjordes en ökande andel hälsoteknologiska och ekonomiska utvärderingar inom cancerområdet. Men under det senaste året sjönk antalet publicerade studier. Studier inom cancerområdet står för 10–15 procent av alla studier.

Medan sådan information publiceras och diskuteras i ökande grad, är dess inverkan på beslut och tillgång vid resurstilldelning inom hälsovården mindre klar. I några länder finns det formella krav på ekonomisk utvärdering kring beslut om ersättning, medan i andra länder spelar budgetinverkan och prisjämförelse en större roll.

Ingenstans i Europa spelar ekonomiska utvärderingar en så avgörande roll som i England, där the National Institute for Health and Clinical Excellence

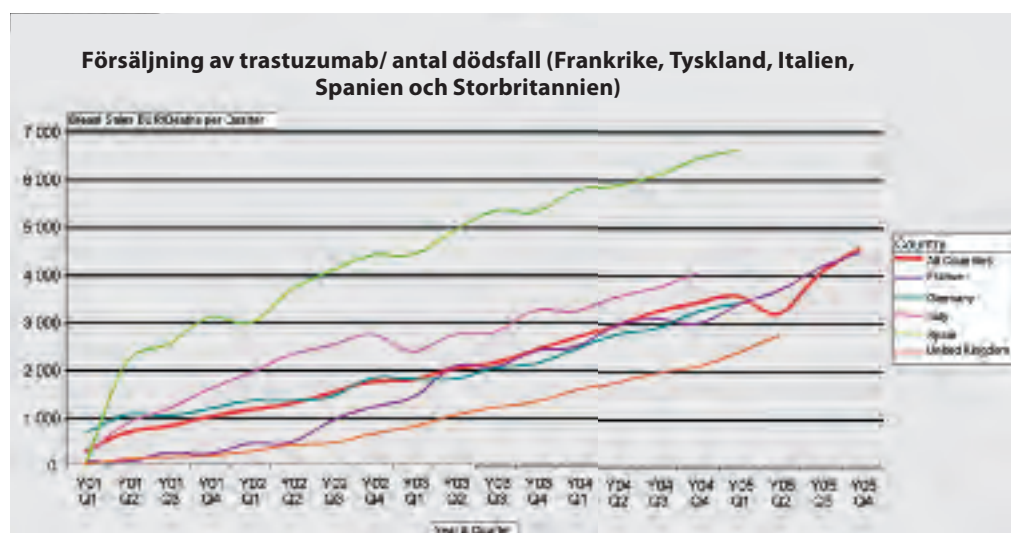
(NICE) utfärdar rekommendationer för England, och the All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) och the Scottish Medicines Consortium (SMC) utfärdar rekommendationer för Wales respektive Skottland.

En positiv NICE-utvärdering borde leda till en snabbare och mer spridd tillgång till nya behandlingsmetoder, men faktum är att NICE har svårt att arbeta med den växande arbetsbördan av utvärderingar. Tiden fram till att en produkt tas upp till utvärdering av NICE kan vara upp till 18 månader. Den aktuella tidsåtgången för en NICE-utvärdering är drygt 14 månader, medan det tar 3 månader för SMC.

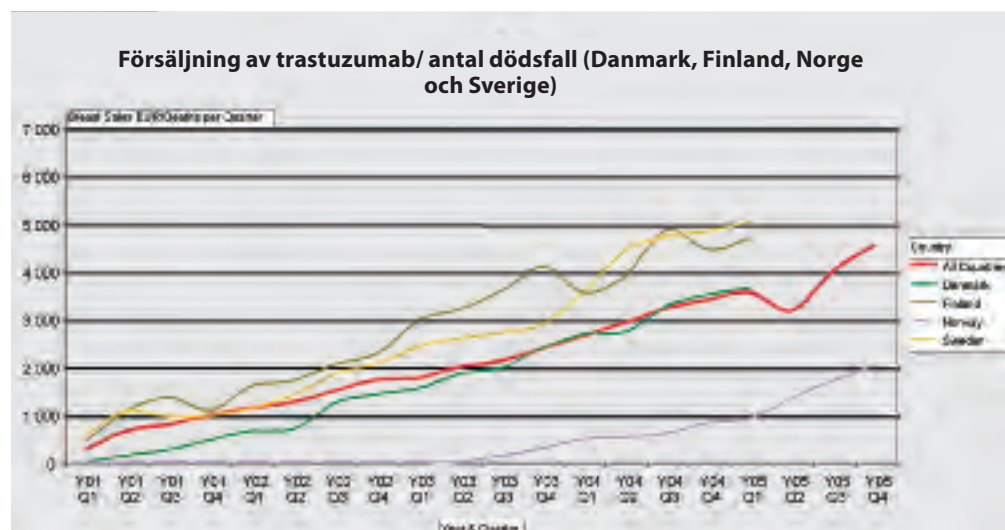
Ekonomiska resurser ges inte till nya läkemedel så länge en NICE-utvärdering pågår, vilket resulterar i att nya läkemedel inte introduceras tillräckligt snabbt i hälsovårdssystemet via sjukhus och privatkliniker. Detta leder till en fördröjning för cancerpatienter i England när det gäller att få tillgång till nya innovativa läkemedelsterapier, vilket demonstreras tydligt när man jämför England med andra europeiska länder som studeras i denna studie.

EKONOMISK NYTTA ELLER KOSTNAD

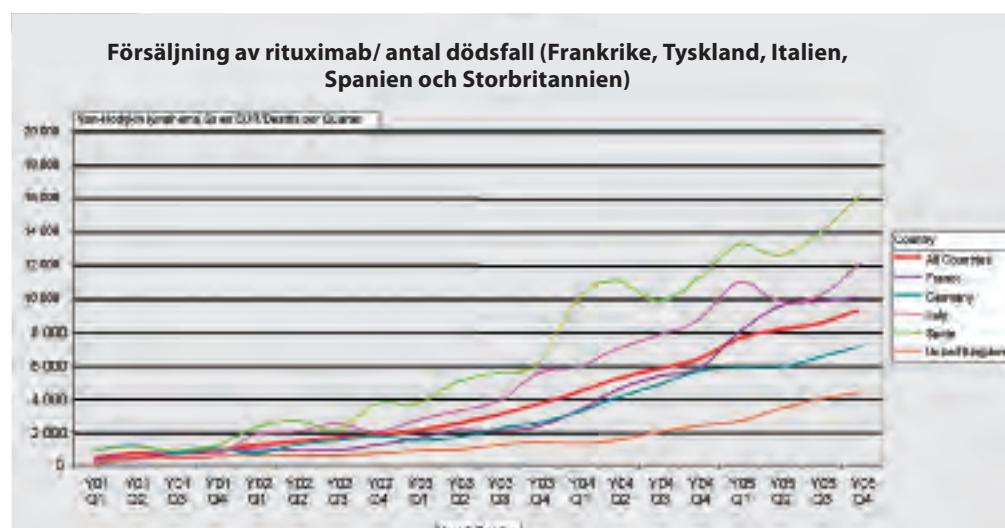
Det finns många frågetecken kring hur man använder ekonomiska bedömningar från hälsomyndigheter och beslutsfattare. En ny process behövs som värderar



Figur 6. Försäljning av trastuzumab i relation till antal dödsfall i bröstcancer i Frankrike, Tyskland, Italien, Spanien och Storbritannien (dödsfall år 2000). År 01 Q1 representerar tidpunkten för introduktion i respektive land.

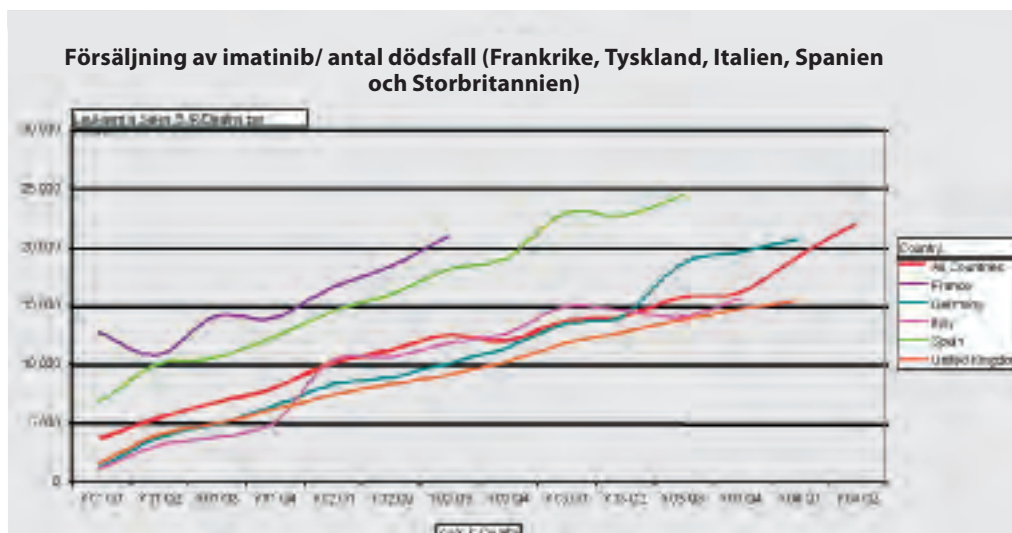


Figur 7. Försäljning av trastuzumab i relation till antal dödsfall i bröstcancer i Danmark, Finland, Norge och Sverige (dödsfall år 2000). År 01 Q1 representerar tidpunkten för introduktion i respektive land.



Figur 8. Försäljning av rituximab i relation till antal dödsfall i non-Hodgkin's lymphoma i Frankrike, Tyskland, Italien, Spanien och Storbritannien (dödsfall år 2000). År 01 Q1 representerar tidpunkten för introduktion i respektive land.

Figur 9. Försäljning av imatinib i relation till antal dödsfall i leukemi i Frankrike, Tyskland, Italien, Spanien och Storbritannien (dödsfall år 2000). År 01 Q1 representerar tidpunkten för introduktion i respektive land.



den totala ekonomiska nyttan av en ny terapi, i motsats till att fokusera bara på kostnaden av drogen eller en fastställd hälsovårdsbudget. Möjligheten för patienter att få tillgång till cancerläkemedel beror till stor del på tilldelningen av medel inom hälsovårdssystemen.

Samtidigt som cancerläkemedel står för mindre än 10 procent av hela hälsovårdskostnaden för cancer och representerar 3,5–7 procent av den totala läkemedelskostnaden är det en lättidentifierad målgrupp när det gäller kostnadsbesparingar. I ansträngningarna att klara hälsovårds- eller budgetkostnader kan hälsovårdspolitiker och beslutsfattare försöka fördröja eller förbjuda tillgången till nya innovativa droger.

Införandet av nya innovativa cancerdroger och ökande kostnader för dessa droger har implikationer för cancerpatienterna i Europa. Ett femte hinder för patienternas tillgång till cancerterapi är frågan om huruvida hälsovårdssystem, sjukhus och sponsorer ger tillräckligt med resurser för en snabb anpassning till dessa nya landvinningar.

Undersökningen indikerar att det finns möjligheter till strukturella förbättringar av tillgång till cancerläkemedel. Dessa förbättringar är:

- Förkorta CHMP:s utvärderingstid för marknadsauktorisering för nya innovativa cancerdroger (Schweiz är ledande när det gäller patienters tillgång till cancerdroger. De är inte medlemmar i EU, varför de har sin egen nationella godkännandeprocess).

- Försäkra att när väl ett cancerläkemedel fått sitt EU-godkännande (med antagande 418 dagar) ska den vara tillgänglig på nationell nivå inom 180 dagar, utan ytterligare förseningar på grund av pris- och ersättningsförhandlingar eller ytterligare restriktioner.

- Försäkra att ekonomiska/hälsoteknologiska utvärderingar görs snabbt för nya cancerläkemedel för att underlätta och inte försena patienters tillgång till läkemedlet. (Österrike, Spanien och Schweiz har blivit identifierade som ledande i denna rapport; det är tre länder där någon formell ekonomisk utvärdering för närvarande inte utförs).

- Försäkra att anpassad och adekvat finansiering för nya innovativa cancerdroger är inräknade i hälsovårdssystem och sjukhusbudgetar.

En annan central faktor är tillgången på nationella cancerplaner, som till exempel i Frankrike och Danmark. I Frankrike och Tyskland finns det även separata listor på innovativa droger som kan behöva speciella bidrag för att bli tillgängliga utanför sjukhusystemen. I Frankrike underlättar detta tillgången till dessa droger, eftersom budgeten blir öppnare och droger på listan blir fullt ersatta när de skrivs ut. I Tyskland kan sjukhus ansöka om att få nya cancerdroger placerade på listan och därmed kan de byta till innovativa droger inom restriktionerna för sin sjukhusbudget.

Läkemedelsindustrin och de för sjukvården ekonomiskt ansvariga måste i framtiden samarbeta kring lösningar för att cancerpatienter skall få tidig tillgång till nya innovativa läkemedel. Vår rapport belyser den nuvarande obalansen i läkemedelstillgång i Europa, men förhoppningen är att den även pekar på möjliga vägar att få en bättre balans till stånd.

Den fullständiga rapporten heter **"A pan-European comparison regarding patient access to cancer drugs"** och finns på www.ki.se

NILS WILKING KAROLINSKA INSTITUTET, STOCKHOLM.



BENGT JÖNSSON HANDELSHÖGSKOLAN, STOCKHOLM.



VÄVNADS

Den nya biobankslagen är nu efter en tvåårig övergångsperiod i full kraft. Förutsatt att de nya biobankerna har kompetens i den absoluta forskningsfronten kan den innebära verkliga framsteg i cancerdiagnostik och behandling, skriver forskaren **Christer Ericsson**, institutionen för onkologi-patologi, docent **Tommy Söderström**, institutionen för medicin och professor **Monica Nistér**, institutionen för onkologi-patologi, Karolinska institutet.

BIOBANKER

GULDGRUVA FÖR FORSKNING OCH UTVECKLING INOM CANCEROMRÅDET

En ny biobankslag trädde officiellt i kraft i januari 2003. Efter en tvåårig övergångsperiod förväntas vi nu efterleva den fullt ut. Dess mångfasetterade krav innebär att långtgående förändringar blir nödvändiga inom sjukvården.

En biobank definieras som biologiskt material som kan härledas till bestämda personer (provgivare), som samlats in inom ramen för hälso- och sjukvården och som bevaras längre tid än två månader. Undantag är forskningsprover som omedelbart blir biobanksprover.

Sådant material finns sparat på till exempel avdelningar för patologi, onkologi, mikrobiologi, immunologi och klinisk genetik, vid blodcentraler och på avdelningar för molekylär medicin.

En provsamling där materialets ursprung är okänt är alltså inte en biobank och faller därför inte under biobankslagstiftningen. Å andra sidan är dess värde för forskningen reducerat, eftersom man inte kan ta reda på det kliniska utfallet eller göra andra relevanta kompletterande undersökningar. Biobankslagen gäller inte heller för forskningsprover som samlats in från försökspersoner helt utanför hälso- och sjukvården.

Den nya biobankslagen har två huvudsakliga syften. Dels att tillgodose patientens behov av personlig integritet och önskemål vad gäller det "egna" materialet samtidigt som materialet kan

sparas. Dels att underlätta ett systematiskt sparande av prover inom hälso- och sjukvården så att högkvalitativ forskning ska kunna utföras på humant material.

Under den första implementeringsfasen fokuserade man nödvändigtvis på den första av de här två aspekterna.

OMSATT I PRAKTISK SJUKVÅRD

Biobankslagen reglerar hur materialet får samlas in, förvaras och användas för vissa ändamål.

De fyra användningsområdena för materialet är vård och behandling, kvalitets- och utvecklingsarbete, utbildning samt forskning och klinisk prövning. Patienten måste informeras om vad sparandet innebär och ge sitt samtycke. Om han eller hon väljer att spara kan han eller hon också inskränka användningsområdet. Alla biobanker måste registreras vid Socialstyrelsen.

Landstingens biobanksprojekt (www.lf.se/biobanker) med Göran Elinder och Anne Snis i ledningen har arbetat fram nationella anvisningar för hur vi ska genomföra biobankslagen i praktiken. Projektet har utformat utbildningsmaterial för all sjukvårdspersonal så att patienterna ska kunna informeras, deras samtycke inhämtas och proverna sparas. Dessutom har ett landsomfattande utbildningsarbete skett i landstingens regi.

Om patienten inte vill att materialet ska sparas eller väljer att begränsa användningsområdet måste denne fylla i en speciell "Nej-talong". Regionala biobanksregister inrättas för att samordna registrering av nya och gamla provsamlingar, hantera de så kallade nejtalongerna och kassera enskilda prover på provgivarens begäran.

Olika lösningar provas i olika län, men det pågår samtidigt ett arbete för

» **Det mesta av det material vi hittills sparat inom sjukvården, i form av vävnadsbitar, blodprover, serum, plasma och andra vävnadsvätskor går alltså in under biobankslagen.** «



Vävnaden måste hanteras av utbildad patolog, som först väljer relevanta delar för diagnostik och sedan överblivna, men representativa, delar att lägga i biobanken.

att göra det möjligt att samordna registrering av prover och kliniska data över hela landet. Nils Conradi, Regionalt onkologiskt centrum i Göteborg spelar här en viktig roll. Inom Landstingens biobanksprojekt har det också utarbetats principiella kvalitetsmanualer som ska kunna anpassas till lokala förhållanden, detaljutformas och där sättas i praktiskt bruk.

HUR FÅR FORSKARNA TILLGÅNG?

För att spara vävnad krävs som sagt informerats samtycke från patienten, och när sedan materialet används för forskning eller klinisk prövning krävs dessutom en godkänd etisk ansökan för den forskning man avser utföra. Regelverket kring dessa tillstånd är i stort sett tillfredsställande när det gäller att skydda den enskildas personliga integritet. En kvarvarande utmaning är att underlätta att forskning kan utföras på sparad material.

En stor fråga har varit vem som "äger" det sparade biologiska materialet och hur forskare utanför sjukvårdsorganisationen ska få tillgång till biobanksmaterial. Man har med etikers hjälp kommit

fram till att ingen kan "äga" det biologiska materialet utan talar nu om hur olika potentiella användare kan få "tillgång" till materialet, en dispositionsrätt.

Det är i dagarna högst aktuellt hur dessa frågor ska komma till en lösning. Som en fortsättning på Landstingens biobanksprojekt har det efter en grundlig genomgång utformats förslag till övergripande avtal mellan forsknings- och sjukvårdshuvudmännen och lokala avtal mellan biobanksansvariga och enskilda forskare. Det rekommenderas att särskilda föreskrifter utformas för varje enskild provsamling inom en biobank.

Tillgång till biobanksmaterial kan i princip erhållas genom "uttag" när forskaren själv finns inom sjukvården eller samarbetar med en läkare eller forskare som har anknytning till sjukvården. Svaret för proverna finns då formellt kvar på sjukvårdshuvudmannens biobank och proceduren behöver inte anmälas till Socialstyrelsen.

Tillgång till biobanksprover kan också fås genom "utlämnande" av prov, vilket innebär att ansvaret för provhanteringen överförs från den primära bioban-

» Sammantaget ger studier på humant material stora möjligheter att förstå de biologiska mekanismerna bakom olika cancersjukdomar. «

ken till en ny huvudman. Den nya huvudmannen kan inte lämna ut prover vidare till en tredje biobank, men prover kan skickas för analys. Proceduren med utlämning av prover måste anmälas till Socialstyrelsen inom en månad från beslut.

Ett problem är att det existerar en potentiell konflikt mellan målet att alltid se till att bästa möjliga forskning blir gjord och det berättigade önskemålet om delaktighet för dem som lagt ner stor möda och stora resurser på att samla in material av god kvalitet. Vi tror att man genom lyhördhet, generositet och tydlighet ska kunna tillgodose dessa legitima krav och utforma rättvisa regler för hur det insamlade materialet får användas.

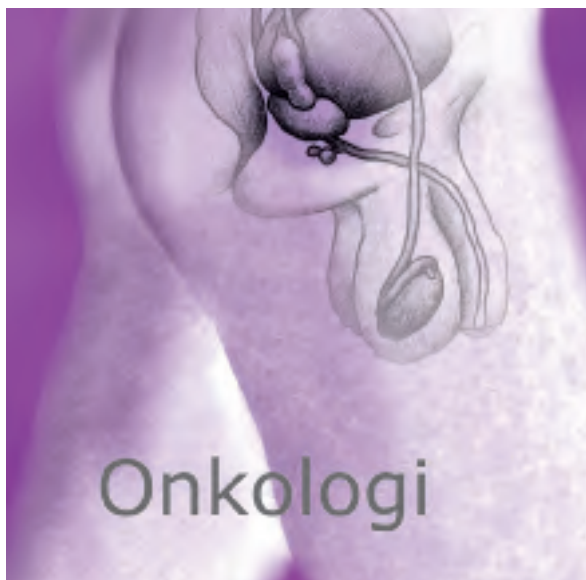
Ett sätt att bringa tydlighet är genom de detaljerade föreskrifterna för enskilda provsamlingar.

VÄVNADSBANKER – MILJONTALS PROVER

Vävnadsprover har traditionellt samlats på patologavdelningar i form av formalinfixerad och paraffinbäddad vävnad. Man har sparat både hela paraffinblock och färgade snitt från dessa. Ursprungligen användes proverna för histopatologisk diagnostik. De sparades för att det skulle vara möjligt att senare gå tillbaka och eventuellt omvärdera tidigare diagnostik, om patientens behandling så krävde.

Vi har således omfattande samlingar av sådana prover inom svensk sjukvård, vilka går tillbaka åtminstone till 1930-talet, och ibland längre ändå. Inom Landstingets biobanksprojekt räknade man med att det finns cirka 80 000 000 sådana prover i hela landet. Eldsjälar har också förstått den stora forskningspoten-

Fullödigt onkologiskt program på Riksstämman Stockholm 2005.



I år blir Riksstämman, 30 november-2 december, för er onkologer betydligt mer innehållsrik och intressant. Riksstämman Stockholm 2005 är indelad i sex olika specialistområden, där det onkologiska programmet kommer att fylla onsdag till och med fredag. Programmet koncentreras till två intilliggande salar, där parallella program pågår hela tiden.

Större onkologiskt program än någonsin tidigare!

I den ena föreläsningssalen löper program, som har likhet med tidigare års Riksstämmor. Fria föredrag, symposier, Nina och Jerzy Einhorn-föreläsning och diskussion.

I den andra salen har företag inbjudits att arrangera föreläsningar och symposier, som kontrollerats och godkänts av Svensk Onkologisk Förening.

Vi kommer att ha många intressanta föreläsare och ett innehållsrikt program, som inte går att jämföra med tidigare års arrangemang. För mer information gå in på www.riksstamman.se

Ny posterutställning och fria föredrag.

Nytt för i år är att posterutställningen är uppställd i anslutning till resp specialistområde. SOF arrangerar en posterpromenad med moderator under onsdag eftermiddag. Priset till årets bästa poster delas ut under fredagen. SOF inleder dessutom torsdagen med fria föredrag.

Umgås med dina kollegor!

Utanför föreläsningssalarna finns ett exklusivt onkologiskt område med information om bl a både beprövade och nya läkemedel. Här kan du umgås med dina kollegor och samarbetspartners under trevliga former. Och alltid nära till en kopp kaffe med dopp.

Både onsdagen och torsdagen avrundas med en timmes mingel med förtäring, innan det är dags för eventuella kvällsaktiviteter.

Välkommen till Riksstämman Stockholm 2005!

Vi kan lova ett onkologiskt program på en helt annan nivå än någonsin tidigare. Programmet sträcker sig från onsdag till och med fredag. Mer information finner du i Meddelande från SOF eller på www.riksstamman.se

Hjärtligt välkommen till årets största onkologiska mötesplats!



Fakta om Riksstämman Stockholm 2005

Datum: 30 november till den 2 december 2005

Plats: Stockholmsmässan, Älvsjö, Stockholm

Anmälan: Registrera dig på www.riksstamman.se

Hemsida: www.riksstamman.se

tial som ligger i vävnadsmaterial och har därför tagit undan av "extra" material till "egna" forskningssamlingar, ibland som fruset i stället för formalinfixerat material.

Alla dessa gamla material, både det formalinfixerade och det frysta, omfattas av biobankslagen och ska registreras hos Socialstyrelsen. Däremot är det inte nödvändigt, eller ens önskvärt, att i efterhand begära samtycke från patienten till fortsatt sparande av material som samlades innan biobankslagen trädde i kraft. Å andra sidan krävs förstås etiskt tillstånd för att använda materialet till forskning.

Sverige har i ett internationellt perspektiv ett gott utgångsläge för att placera sig i forskningsfronten när det gäller att använda dessa samlingar av humanbiologiskt material. Dels har vi en hög klass på den akademiska forskningen, dels har vi genom personnummer-systemet potentiellt goda möjligheter att följa upp det kliniska utfallet via sjukjournaler och en rad olika register.

Sverige ligger också väl framme när det gäller utveckling av tekniker för storskalig genom- och proteinforskning. För att riktigt dra nytta av alla dessa möjligheter behövs också IT-teknologi så att olika typer av information kan kopplas samman, samtidigt som man lever upp till etiska riktlinjer och personuppgiftslagen.

Genom den tekniska utvecklingen har våra vävnadsprovsamlingar fått ökad aktualitet som forskningsmaterial. Bland annat har möjligheten att studera stora material av paraffinbäddad vävnad kraftigt förbättrats genom introduktionen av vävnadsmikroarrayer (tissue micro array; TMA). TMA är en "high throughput"-teknik som förbättrar tillgängligheten hos materialet och tillåter att större provserier undersöks. Tekniken ger ett större statistiskt underlag i epidemiologiska studier eller kliniska provningar.

OVÄRDERLIGA FRYSTA SAMLINGAR

Många andra nya tekniker, såsom analyser på RNA- och proteinnivå kräver till-

gång till färsk, eller färskfrusen, vävnad. Man har därför börjat att i allt större utsträckning färskfrysa vävnad som annars skulle ha kastats eller formalinfixerats. Dessa extra samlingar drivs fortfarande i dag i stor utsträckning som pilotprojekt av enskilda pionjärer.

Det har blivit tydligt att sådana samlingar är i det närmaste ovärderliga för den kliniska forskningen, och ansträngningar görs därför för att dels utöka insamlandet av färskfruset material, dels integrera samlandet i den kliniska rutinverksamheten. Det är viktigt att material samlas in på ett standardiserat sätt, så att prover från olika tillfällen och

inom sjukvården och för att sparas i biobank. Vävnaden måste därför hanteras av utbildad patolog, som först väljer relevanta delar för diagnostik och sen överblivna, men representativa, delar att lägga i biobanken (bild 1).

Principen är att all avlägsnad vävnad ska sparas. Vävnadsbitarna läggs i speciella kryorör (bild 2), fryses i flytande kväve och förvaras vid minus 70–80 grader Celsius under väl kontrollerade förhållanden. Patologen måste också med hjälp av histopatologin kunna verifiera vad som finns i de frusna bitarna. Ett flödesschema för vävnadsinsamling illustrerar alla de nödvändiga stegen (figur 1). Sammantaget är det alltså nödvändigt att sparandet av vävnad i biobanker integreras i fungerande kliniker för patologi.

En viktig komponent i hanteringen är också hur provrören märks. Det kan göras för hand eller med streckkod. Streckkoden är förstås att föredra om man vill kunna automatisera och öka säkerheten i hanteringen.

» Ett förtroendefullt samarbete mellan patienter, opererande läkare, patologer och forskare inom ramen för biobanker som är integrerade i rutinsjukvården är en förutsättning för dessa nya kliniska studier. «

platser förblir jämförbara.

Insamlingsrutinen måste också vara sådan att de parametrar man vill mäta inte påverkas av själva insamlingen. Det här är särskilt viktigt för studier på RNA- och på proteinnivå. De viktigaste parametrarna är då temperatur och tid. Sådana och andra angelägna pilotprojekt har tills nyligen stötts av Wallenbergstiftelsen genom WCN (Wallenberg Consortium Nord) och Swegene i deras nationella biobanksprojekt lett av Joakim Dillner.

Tumörer innehåller ofta blandade populationer av celler och de celltyper som ska analyseras behöver ofta anrikas, till exempel med hjälp av fluorescensaktiverad cellsortering, FACS eller laser-mikrodissektion. Då behövs ofixerat material. Många analyser görs också bäst på ofixerad (färskfrusen) vävnad. Arbetet kräver då att vävnaden hanteras och transporteras på optimalt sätt.

Vävnadsprover samlas in i samband med olika kirurgiska procedurer och den vävnad man tar bort ska användas både för att ställa en histopatologisk diagnos

BIOBANK INOM CANCEROMRÅDET

Cancersjukdomarnas komplexitet har lagt stora hinder i vägen för en framgångsrik behandling. Det står nu klart att för verkliga framsteg krävs det en helhetssyn som innefattar cancerepidemiologi, molekulärgenetisk information, information om gentranskription och proteinmodifieringar och histopatologisk bild. Det finns i dag stor entusiasm inför att verkliga framsteg i cancerdiagnostik och behandling ska kunna göras om det blir möjligt att fördjupa och sammanställa dessa typer av information.

Några huvudlinjer i den biobanksbaserade kliniska cancerforskningen kan urskiljas:

Den första är studier som kan ske med syftet att förstå sjukdomsprocessen på molekulär nivå. De kan vara av olika slag:

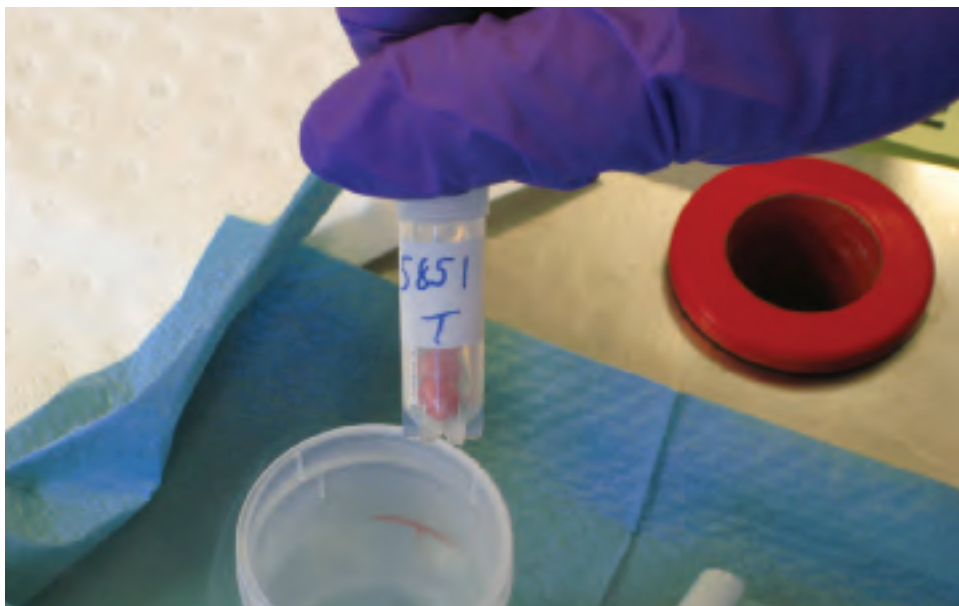
1/ Studier av strukturella somatiska genförändringar i cancervävnad (Nigro et al., 2005). Normalt jämför man DNA-sekvensen i tumören med sekvensen i DNA samlat från perifert blod hos samma patient. Matchande vävnads- och

blodprover är ofta en förutsättning för forskning på gennivå.

2/ Studier av olikheter i gentranskription mellan tumör och normal vävnad (Nigro et al., 2005). Dessa jämförelser utförs ofta med hjälp av genchips, som alltmer närmar sig att täcka hela genomet. Normal- respektive tumörvävnad med intakt RNA är förutsättningar för dessa studier.

3/ Studier av förändringar i specifika proteiner, deras modifikationer och interaktioner med andra proteiner (Furuta et al., 2004; Iwadata et al., 2004). Detta är ett forskningsfält som för närvarande är under snabb utveckling, bland annat på grund av framsteg inom masspektrometrin. Man jämför proteiner från färskt (ofixerat) tumörmaterial med normal vävnad. Normal- respektive tumörvävnad med intakta proteiner är förutsättningar för dessa studier.

Produkter från tumörer kommer ut i blodet. En lovande utveckling är möjligheten att detektera bland annat läckage-



Vävnadsbitarna fryses i flytande kväve i speciella kryorör och förvaras vid minus 70–80 grader Celsius.

produkter från tumören och reaktiva proteiner i perifert blod. Det förutsätter i så fall att blodplasma eller serum spa-

ras i ett sånt skick att proteinkomponenten förblir jämförbar från patient till patient. Sådana studier kan förhoppnings-

Vid hormonberoende **tidig** bröstcancer hos postmenopausala kvinnor



Minska risken för återfall

Arimidex® är effektivt.

För postmenopausala kvinnor är Arimidex den mest effektiva endokrina behandling för att minimera risken för återfall i bröstcancer. I världens största bröstcancerstudie, omfattande 9 366 patienter, gav Arimidex bättre effekt än tamoxifen. Arimidex ger 26 % mindre risk för återfall hos kvinnor med hormonberoende tumörer jämfört med tamoxifen (HR 0.74, $p=0,0002$). Kvinnor som behandlas med Arimidex löper också signifikant mindre risk för fjärrmetastaser (HR 0.86, $p=0,04$) [1].

Tolereras väl.

Arimidex och tamoxifen tolereras i allmänhet väl. Arimidex tolereras bättre än tamoxifen vad gäller svettningar och vaginala blödningar/flytningar. Risken att utveckla blodproppar och endometrie-cancer är signifikant mindre med Arimidex än med tamoxifen. Tamoxifen tolereras bättre avseende muskel- och skelettsmärter samt frakturer. Färre patienter avbryter behandling med Arimidex jämfört med tamoxifen [1].

Arimidex® (anastrozol). Aromatashämmare. Tablett 1 mg. Indikation: Bröstcancer. Adjuvant behandling av östrogenreceptorpositiv bröstcancer hos post-menopausala kvinnor. Behandling av hormonberoende avancerad bröstcancer hos post-menopausala kvinnor. Anastrozol rekommenderas inte till patienter med östrogenreceptornegativa tumörer. För övrig information se produktresumé fastställd 2003-10-24 på www.fass.se.

Referenser.

1. ATAC Trialists' Group, Lancet 2005;365:60-62.

Arimidex®
anastrozol

Minska risken för återfall

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

vis ge upphov till helt nya och förfinade screeningmetoder baserade på blodprov.

Den andra huvudlinjen är att studier av biobanksmaterial också kan ske med målet att förutsäga och förhindra, eller tidigt upptäcka, cancersjukdom. Konsekvent sparande av vävnadsmaterial och blod i biobank ger här stora möjligheter för cancerepidemiologisk forskning. Här pågår omfattande studier av:

1/ Polymorfier eller ärftliga mutationer, som predisponerar för hälsa eller sjukdom. Stora patientmaterial med tillgång till blodprover för DNA-analys, och tillgång till sjukjournaler är förutsättningar för denna typ av forskning.

2/ Livsstilsfaktorer som predisponerar för hälsa eller sjukdom. Det förutsätter tillgång till stora patientmaterial med dokumentation av livsstilsfaktorer och sjukjournaler.

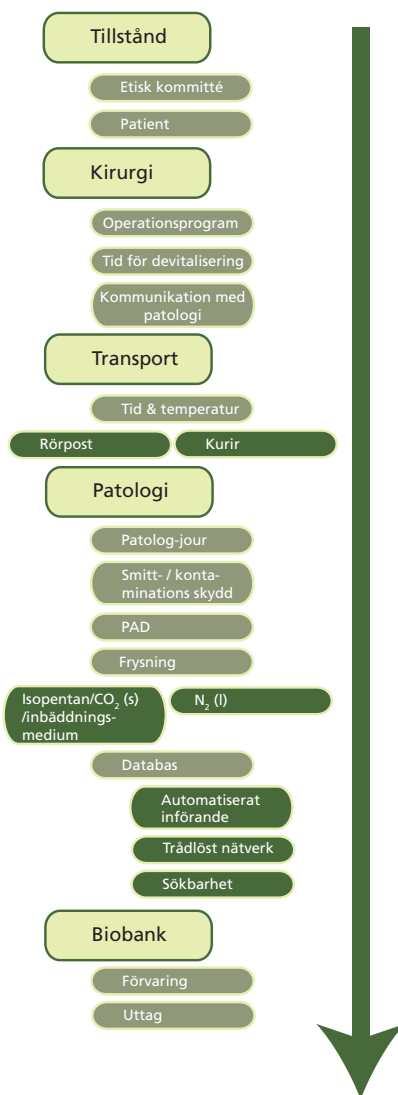
AVSLUTNING

Sammantaget ger studier på humant material stora möjligheter att förstå de biologiska mekanismerna bakom olika cancersjukdomar. På basis av det hoppas man finna nya diagnostika och nya behandlingsmetoder. Som beskrivits mera i detalj i en annan artikel i OiS (sid 16) finns det stora skäl att tro att olika subgrupper av tumörer kräver sina specifika (kombinationer av) behandlingsmetoder. Konsekvent insamlande av högkvalitativt vävnadsmaterial för molekylära undersökningar i kombination med morfologisk diagnostik är en nödvändig grund också för utveckling av sjukvården i den riktningen.

Ett förtroendefullt samarbete mellan patienter, opererande läkare, patologer och forskare inom ramen för biobanker som är integrerade i rutinsjukvården är en förutsättning för dessa nya kliniska studier. Vi bör vara medvetna om att den tekniska och intellektuella utvecklingen hela tiden möjliggör nya typer av forskning. Insamlingsrutinerna i biobankerna måste vara sådana att det samlade materialets kvalitet motsvarar kraven från dessa nya typer av forskning.

Det är därför viktigt att biobankerna har kompetens i den absoluta forskningsfronten så att, när nya former av forskning blir aktuell, biobanken i bästa fall har varit förutseende nog att samla material som tillgodoser dessa nya möjligheter.

Flödesschema för vävnadsinsamling



Referenser

Furuta, M., Weil, R. J., Vortmeyer, A. O., Huang, S., Lei, J., Huang, T. N., Lee, Y. S., Bhowmick, D. A., Lubensky, I. A., Oldfield, E. H., and Zhuang, Z. (2004). Protein patterns and proteins that identify subtypes of glioblastoma multiforme. *Oncogene* 23, 6806-6814.

Iwade, Y., Sakaida, T., Hiwasa, T., Nagai, Y., Ishikura, H., Takiguchi, M., and Yamaura, A. (2004). Molecular classification and survival

prediction in human gliomas based on proteome analysis. *Cancer Res* 64, 2496-2501.

Nigro, J. M., Misra, A., Zhang, L., Smirnov, I., Colman, H., Griffin, C., Ozburn, N., Chen, M., Pan, E., Koul, D., et al. (2005). Integrated array-comparative genomic hybridization and expression array profiles identify clinically relevant molecular subtypes of glioblastoma. *Cancer Res* 65, 1678-1686.

MONICA NISTÉR PROFESSOR, INSTITUTIONEN FÖR ONKOLOGI-PATOLOGI, KAROLINSKA INSTITUTET



CHRISTER ERICSSON FÖRSKARE, INSTITUTIONEN FÖR ONKOLOGI-PATOLOGI, KAROLINSKA INSTITUTET



TOMMY SÖDERSTRÖM DOCENT, INSTITUTIONEN FÖR MEDICIN, KAROLINSKA INSTITUTET-ANSVARIG BIOBANK KAROLINSKA, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET

