

Onkologi i sverige •

den oberoende
tidningen för
svensk cancervård



**Njurcancer:
Långtidseffekter ger nytt
hopp - ett antal patientfall**

**Horizon scanning ger
rationell introduktion av
nya cancerläkemedel**

**Genombrott och viktiga
fynd i ASCOs årsrapport
2009**

ONKOLOGENHETEN I KALMAR:

Kostymen på väg bli för trång

Neulasta®

minskar incidensen
av febril neutropeni
effektivare än dagligt
G-CSF enligt klinisk
praxis
–med EN injektion per
kemoterapicykel¹



 **Neulasta®**
(pegfilgrastim)

Skyddar patienter,
optimerar kemoterapi

Neulasta® (pegfilgrastim) R_x Indikationer: Reduktion av durationen av neutropeni och incidensen febril neutropeni hos patienter som behandlas med cytotoxisk kemoterapi för malignitet (med undantag för kronisk myeloisk leukemi och myelodysplasi).
Dosering: En dos av 6 mg (en förfylld spruta) Neulasta rekommenderas för varje kemoterapicykel, administrerad som en subkutan injektion cirka 24 timmar efter behandlingen med cytotoxisk kemoterapi. För fullständig information vid förskrivning, produktresumé (Amgen 23 oktober, 2009) och aktuella priser, se www.FASS.se och www.tlv.se

¹ van Minckwitz G, et al. *Ann Oncol*. 2008;19:292-298



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

Målstyrd effekt
100% Human monoklonal antikropp
Eftersom
Varje dag är värdefull



* **Vectibix® (panitumumab) R_x Indikation:** Vectibix är indicerat som monoterapi vid behandling av patienter med EGFR-uttryckande metastaserande kolorektal cancer med icke-muterad (vildtyp) KRAS efter behandlingssvikt med kemoterapiregimer innehållande fluoropyrimidin, oxaliplatin och irinotekan. Koncentrat till infusionsvätska, lösning 20 mg/ml. Injektionsflaska. Datum för översyn av produktresumén: 04/2009. För fullständig information vid förskrivning, produktresumé och aktuella priser, se www.fass.se



Tallkottkörteln slår volter av vårsolen

Få saker har så positiv inverkan på tillvaron som vårsol och blå himmel. Hemkommen efter några dagar i skidbackar och längdspår är det tydligt att våren närmar sig. Det droppar från taken, talgoxarna sjunger för full hals och tallkottkörteln slår volter av vårsolen. Andra säkra vårtecken är Onkologidagarna och det nordiska vårmötet i Hematologi. Dessa inträffar med en månads mellanrum i Kalmar respektive Uppsala och vi är givetvis på plats på båda.

Detta nummer kommer ut veckan före mötet i Kalmar och det känns roligt att kunna ge er en förhandstitt på den arrangerande onkologkliniken som enligt egen utsago troligen är Sveriges minsta.

I detta nummer finner du flera artiklar om njurcancer, ett område där det hänt mycket under senare år. Det känns särskilt kul att lyfta fram ett antal patientfall som visar på positiva utfall vid behandling med nyare läkemedel. En annan artikel jag vill uppmärksamma är den genomgång av förra årets framsteg som ASCO publicerat i Journal of Clinical Oncology. Läs vår översättning av den så får du en bra överblick av de viktigaste nyheterna under 2009.

Läs också om Stockholms läns landsting och hur de använder horizon scanning och strukturerad uppföljning som komponenter för att förbättra introduktionen av nya läkemedel.

Vi kanske ses i Kalmar eller Uppsala.

Trevlig läsning!

Patrik Gustavsson
chefredaktör

redaktionsråd



Sören Lehmann
Överläkare
Hematologiskt Centrum
Karolinska Universitets-
sjukhuset, Huddinge



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



Pär Stattin
Överläkare, Docent
Urologiska kliniken
Norrlands Universitetssjukhus



Elisabet Lidbrink
Överläkare,
Radiumhemmet
Karolinska Universitets-
sjukhuset



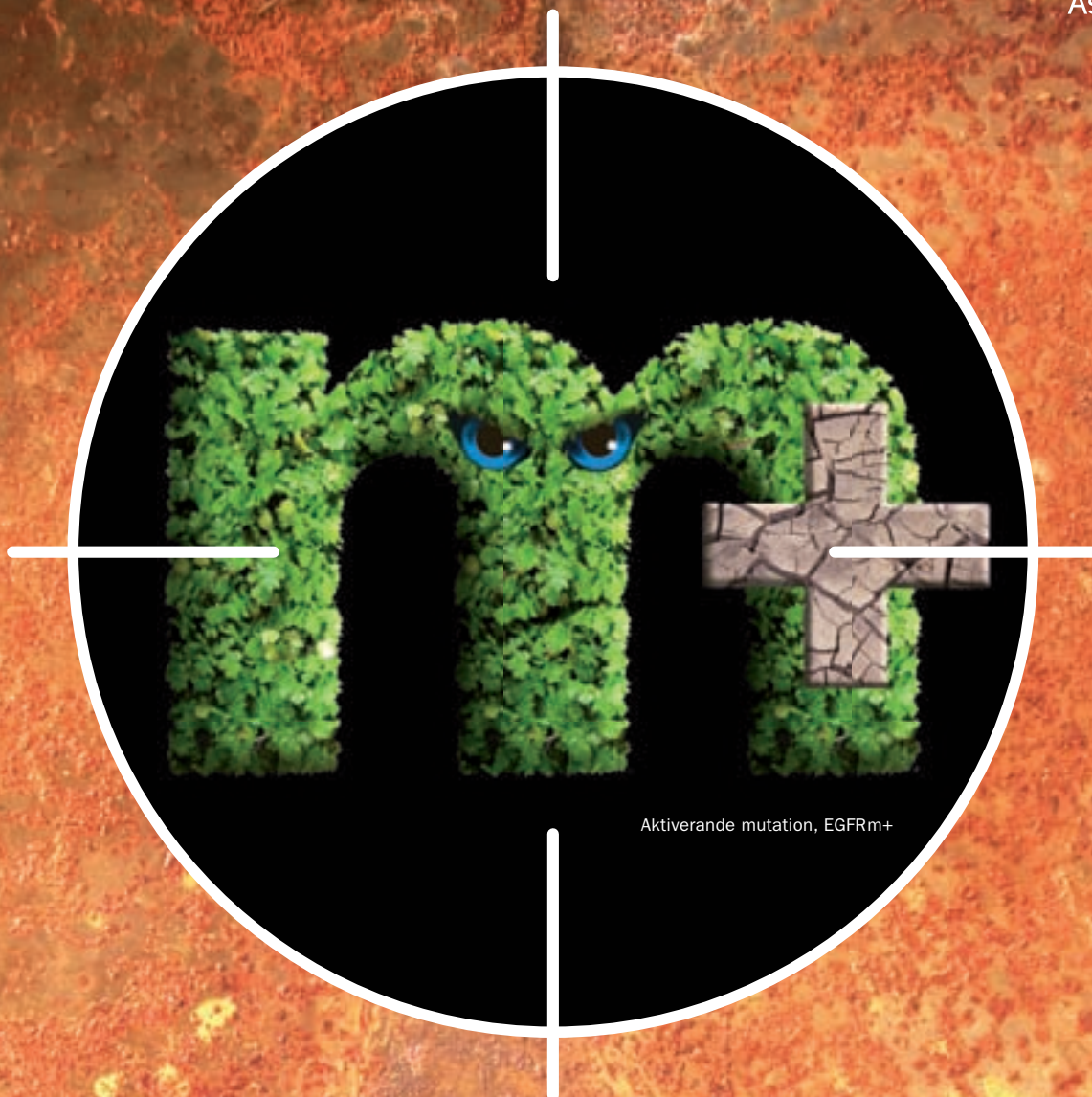
Sverre Sörenson
Överläkare, Docent
Medicinkliniken
Ryhov, Jönköping

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

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



Onkologi i Sverige är TS-kontrollerad
Upplaga 8400 exemplar



Aktiverande mutation, EGFRm+

BEKÄMPA MUTANTERNA I FÖRSTA LINJEN

Vid behandling av EGFRm+ NSCLC är IRESSA mer effektivt än dubbelkemo¹

Med 51% bättre PFS och mildare biverkningar än dubbelkemo visar registreringsstudien att IRESSA är ett bra val i första linjen för patienter med EGFRm+ NSCLC.¹

Så bli mutantjägare. Omkring 15% av all icke småcellig lungcancer är EGFRm+ i första linjen². Men testa dina

patienter inför varje behandlingsomgång. För mutationerna kan uppstå när som helst.

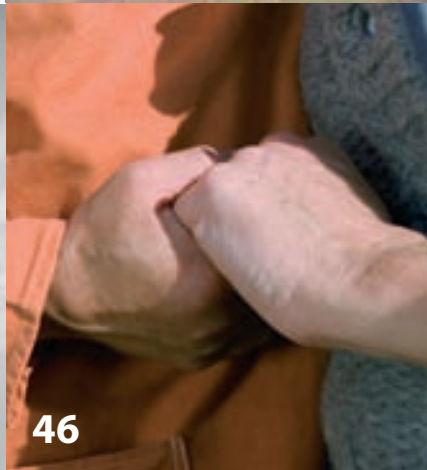
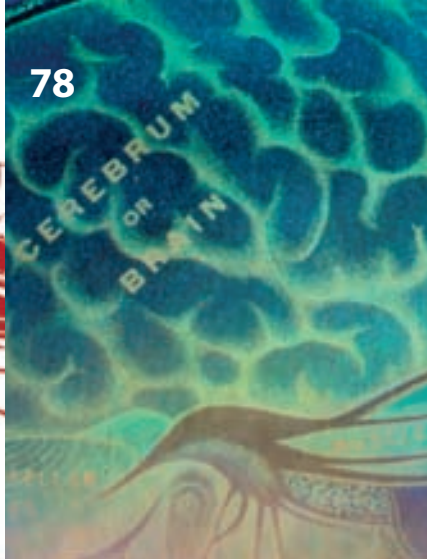
Är du osäker på hur testningsrutinerna ser ut på just din klinik – kontakta oss. Vi hjälper dig gärna med mutantjakten. Du når oss på testa@iressa.se

IRESSA (gefitinib). Rx, EF. Tabletter 250 mg. Farmakoterapeutisk grupp: L01XE02. Indikation: IRESSA är indicerat för vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke småcellig lungcancer (NSCLC) med aktiverande mutationer av EGFR-TK. Vid utvärdering av EGFR-mutationsstatus hos patienten är det av vikt att välja en validerad och robust metod för att undvika falskt negativa eller falskt positiva resultat. Samtidig administrering av CYP3A4-inducerare kan minska effekten av behandlingen och ska undvikas. Patienter ska uppmanas att omedelbart uppsöka läkare om de upplever någon form av ögonsymtom, kraftig eller ihållande diarré, illamående, kräkningar eller anorexi, eftersom de kan indirekt kan leda till dehydrering. Förpackning: 30 tabletter. Datum för senaste översyn av produktresumén: 2009-06-30. För mer information och aktuella priser se www.fass.se

1. Mok T et al. N Engl J Med. 2009 Sep 3;361(10):947-57.
2. Rosell R, et al. N Engl J Med. 2009 Sep 3;361(10):958-67.

AstraZeneca AB, 151 85 Södertälje, tel: 08-553 260 00

IRESSA[™]
gefitinib



Njurcancer

Två fall: Metastaserande klarcellig njurcancer med mycket skilda förlopp 14
Ulrika Harmenberg

Långtidseffekter ger nytt hopp 22
Per Flodgren, Sven Lundstam, Håkan Leek och Magdalena Cwikiel

Fall 1. Kurdisk man, född 1964. Tidigare frisk. 26

Fall 2. Svensk kvinna, född 1944. Tablettbehandlad hypertoni, i övrigt frisk 28

Fall 3. Svensk kvinna, född 1957. Duktal vänster-sidig bröstcancer 2005 30

Fall 4. Svensk man, född 1947. Icke-rökare 32

Fall 5. Polsk man, född 1943. Koloncancer för 40 år sedan. 33

Forskning

HRG – en kroppsegen hämmare av blodkärls-nybildning 34
Anna-Karin Olsson

Bröstcancer

Bröstcancerbehandling genom historien 38
Arne Wallgren

Hälsoekonomi

Närstående syns inte i hälsoekonomiska analyser 46
Thomas Davidson

Rationell introduktion av nya cancerläkemedel Horizon scanning med strukturerad uppföljning 54
Marie E Persson, Björn Wettermark och Nils Wilking

Kliniken i fokus

Onkologenheten i Kalmar: Kostymen på väg bli för trång 62
Pa Sandberg

Forskning

Genombrott och viktiga fynd i ASCOs årsrapport 2009 70
Mef Nilbert

Fallbeskrivning

Hjärnmetastaser eller infektion? 78
Elisabet Lidbrink och Jan Carlsson

Ledare 3

Notiser 8

Utbildning/Stipendium:

Karolinska Hematology Seminar 80

HER2 – State of the Art 81

Roche Hematologi-stipendium 82

NY MÖJLIGHET VID BEHANDLING AV ÄGGSTOCKSCANCER

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

Trabectedin: är ursprungligen utvecklat ur det marina manteldjuret *Ecthinascidia turbinata* och framställs nu syntetiskt



~30,000 kvinnor i
Europa dör årligen
av äggstockscancer³

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

Vi kan presentera **Den första platinum- och taxanfria kombinationsbehandlingen** som är godkänd vid äggstockscancer. En kombination med en förutsägbar och hanterbar biverkningsprofil vilket möjliggör en förlängd behandling.
YONDELIS – NY UTVECKLING MOT ÄGGSTOCKSCANCER

**Pharma
Mar**

Grupo Zeltia

Marketing authorization holder

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

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

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

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

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



SWEDISH ORPHAN
INTERNATIONAL

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



Operation ger dåligt skydd mot matstrups-cancer

Svår halsbränna är den viktigaste riskfaktorn för att drabbas av körtelcellscancer (adenokarcinom) i matstrupen. Forskarna har därför hoppats att operation mot halsbränna skulle ha en skyddande effekt mot denna aggressiva cancerform. Men nu visar en stor svensk studie, som publiceras i tidskriften *Gastroenterology*, att patienter som opereras mot halsbränna har en fortsatt hög risk för att få matstrupscancer även lång tid efter operationen

– Det här är naturligtvis nedslående resultat. Men det kan också vara så att operationen många gånger utförs för sent för att kunna förhindra cancer. Personer som väljs ut för att opereras för halsbränna har normalt haft stora problem under lång tid innan operation blir aktuell, säger professor Jesper Lagergren vid Karolinska institutet.

I den nu aktuella studien har en forskargrupp vid Karolinska institutet, ledd av Jesper Lagergren, undersökt risken för matstrupscancer hos 14 102 svenskar som tidigare opererats för halsbränna. Studien, som är den mest omfattande hittills inom området, omfattar alla halsbränneoperationer i Sverige sedan 1965 och har en uppföljningstid på upp till 42 år.

Resultaten visar att de som opererats för halsbränna hade fortsatt förhöjd risk för matstrupscancer under hela uppföljningstiden. Därmed menar forskarna att denna operation inte kan anges som ett skäl för att förebygga matstrupscancer hos patienter med svår halsbränna. I sin analys har forskarna justerat för inverkan av ålder, kön och tid. Däremot har de inte kunnat ta hänsyn till riskfaktorer som övervikt och rökning. (Källa: KI)

Fas III-studie med Avastin når inte mål

En studie med Avastin i kombination med kemoterapi på patienter med magcancer nådde inte sitt primära mål, att förlänga total överlevnad jämfört med placebo. Data från studien kommer att lämnas in för presentation vid ASCO i juni 2010. Säkerhetsdata för Avastin avvek inte från tidigare studier på olika cancertyper. (Källa: Roche)

Ny metod att beräkna tumörtillväxt

Forskare vid Göteborgs universitet har utvecklat en ny modell för att beräkna cancertumörers tillväxthastighet. Standardmetoden för att beskriva tumörtillväxt kallas dubblingstid (DT), och anger tiden det tar för en tumör att fördubbla sin volym. Forskare vid Göteborgs universitet visar i en studie att denna allmänt tillämpade beräkningsmetod är felaktig.

Forskaren Esmaeil Mehrara har tillsammans med kollegor vid avdelningen för radiofysik vid Göteborgs universitet utvecklat en ny metod som mer korrekt beräknar tumörers tillväxthastighet.

Den nya metoden, som forskarna kallar specific growth rate (SGR), anger tumörens procentuella tillväxt per dag. Metoden har utvecklats så att läkaren ska kunna avgöra om stora och små tumörer växer med olika hastighet. Den nya metoden förbättrar möjligheterna att uppskatta effekten av olika behandlingsalternativ.

– Standardmetoden som används för att uppskatta terapieffekten tar inte hänsyn till tumörhastigheten, vilket vår nya modell gör. Därmed kan vi bättre mäta även små effekter, säger Esmaeil Mehrara. (Källa: Kemivärlden)

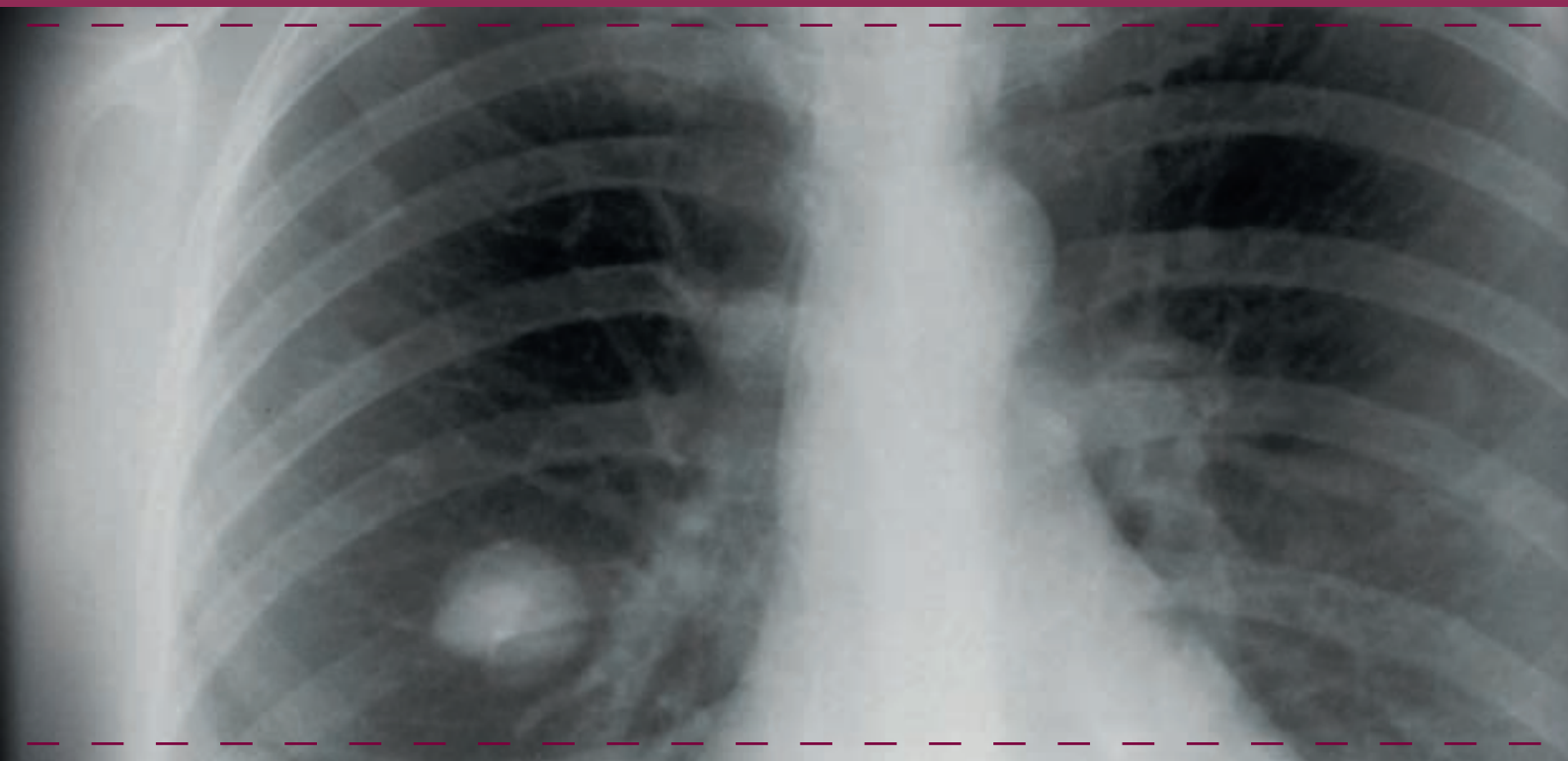
Ny DNA-teknik bakom genombrott

Forskare från Sahlgrenska akademien och Karolinska institutet har genom ny teknik avslöjat olika mönster hos den aggressiva barncancerformen neuroblastom. Upptäckten kan leda till stora framsteg inom behandling av tumörsjukdomen som främst drabbar små barn. I studien ingår 165 barn, de flesta under fem års ålder. Under drygt 20 år har dessa barn följts av två forskargrupper ledda av professorerna Tommy Martinsson vid Sahlgrenska akademien och Per Kogner vid Karolinska institutet.

Neuroblastom är en nervcellstumör som uppvisar skador på vissa kromosomer. Om tumören kan karaktäriseras av en skada på kromosom 11 är den mycket aggressiv och svår att bota.

– Vi fann att de barn som har denna form av tumör är dubbelt så gamla när de insjuknar som barn som har andra typer av neuroblastomtumörer. De har dessutom ett långsamt sjukdomsförlopp med en svårbehandlad tumör, säger Helena Carén, forskare på avdelningen för medicinsk genetik och klinisk genetik vid Sahlgrenska akademien. (Källa: Sahlgrenska akademien)

För patienter med tidig östrogenreceptorpositiv bröstcancer.



FEMAR hjälper dig hålla fjärrmetastaserna utanför bilden

FEM200902.87

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

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

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

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

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

Femar
(letrozol)

Bättre prognosmarkör för prostatacancer

Att mäta nivåerna av den aktiva formen av proteinet EGFR (epidermal growth factor receptor) i tumören och dess närhet kan ge en mer tillförlitlig prognos för personer med prostatacancer. Det visar Umeå universitets Peter Hammarsten med medarbetare i ett nyligen publicerat arbete. Ett av de stora problemen med prostatacancer är att med dagens prognosmarkörer kommer cirka 70–80 procent av patienterna att hamna i en grupp där man kan säga mycket lite om prognosen.

Tyvärr finns det i dag inte tillräckligt bra metoder för att avgöra vilka som verkligen behöver behandling och vilka som klarar sig lika bra utan den tuffa behandlingen. Detta leder i sin tur till att vissa patienter överbehandlas med terapier som kan ge allvarliga biverkningar och till att andra patienter som verkligen behöver intensiv behandling inte får den eller får den för sent.

I en nyligen publicerad studie i den vetenskapliga tidskriften *Clinical Cancer Research* har Hammarsten studerat vävnadsbiopsier från prostatatumörer hos 259 patienter och hittat en ny prognosmarkör för prostatacancer. Det är den aktiva formen av proteinet EGFR som visar sig ge information om prostatatumörers aggressivitet. Detta gör det möjligt att ge en mer specifik prognos för dessa patienter. Markören uttrycks i tumören, men också i den normala vävnaden runt tumören.

Den aktiva formen av EGFR kan alltså ge information om tumörens aggressivitet, både när den mäts i tumören men även i den friska vävnaden runt tumören. (Källa: Umeå universitet)

Kartläggning av sociala och ekonomiska konsekvenser av cancersjukdom

Bröstcancerföreningarnas riksorganisation, BRO, deltog hösten 2008 i ett EU-projekt för att kartlägga de sociala och ekonomiska konsekvenserna efter en cancerbehandling. Nu görs en ny kartläggning med fortsättningsfrågor. I samarbete med övriga patientorganisationer för cancerdrabbade distribueras en enkät med frågor.

– Det är väldigt viktigt att vi får in många svar, för det medför att vi kan skapa oss en bild av hur realiteten för de cancerdrabbade är i dessa frågor och var vi ska arbeta för förbättringar och förändringar, säger Arja Leppänen, projektledare för kartläggningen och kanslichef på BRO. Flera av frågorna är samma som användes vid förra enkäten, men de återkommer nu för att vi ska kunna jämföra om det är någon skillnad.

– Vi vet att många har behov av deltidsarbete under en period, någon behöver längre sjukskrivning. Kanske någon inte kan, eller får, återgå till sitt gamla arbete, säger Ingrid Kössler, ordförande för BRO. Det är inte alltid problemfritt, och många har haft problem med Försäkringskassans övergång till den nya sjukförsäkringen.

Frågeformuläret ligger ute på hemsidan www.bro.org.se till den 30 mars 2010, och alla cancerdrabbade, även de som inte är med i en patientförening, är välkomna att svara på frågorna. Resultatet av enkäten blir färdigt maj/juni 2010.



Fler äldre får botande behandling

En analys från Nationella prostataregistret (NPCR) visar att allt fler män över 70 år med högrisktumörer erbjuds botande behandling, ofta en kombination av hormon- och strålbehandling. 2008 fick mer än en tredjedel av patienterna i 70–75-årsåldern sådan behandling. Fram till i slutet av 1990-talet var detta ovanligt.

– En orsak till förändringen är att man numera erbjuder mer individuellt anpassade cancerbehandlingar. Män med högrisktumörer utan spridning till skelettet erbjuds oftare mer omfattande behandling, män med lågrisktumörer mindre, säger docent Ola Bratt i Nationella prostatacancerregistrets styrgrupp.

– En annan viktig faktor som spelar in är att män lever längre. En sjuttioåring har i dag lika lång återstående livslängd som en 65-åring hade år 1990. Dessutom har behandlingarna blivit effektivare. Nya metoder ökar chansen att bli botad och biverkningarna är färre. (Källa: ROC)

Positivt utlåtande för Tyverb och Votrient

GlaxoSmithKline (GSK) har fått två positiva rekommendationer av EMA:s kommitté för humanläkemedel CHMP. Den ena rekommendationen gäller Tyverb, lapatinib, i kombination med aromatashämmare vid HER2-positiv bröstcancer där kemoterapi inte är indicerat. Patienterna som ingick i registreringsstudien var tidigare inte behandlade med trastuzumab eller aromatashämmare.

För Votrient, pazopanib, gäller rekommendationen första linjens behandling av avancerad njurcancer. Rekommendationen baseras på en fas III-studie på 435 patienter med avancerad njurcancer som tidigare var obehandlade eller hade behandlats med cytokinbaserad terapi.

Resultaten visar att pazopanib ökar den progressionsfria överlevnaden signifikant jämfört med placebo oavsett om patienterna hade fått cytokinbehandling eller inte (median 9,2 månader jämfört med 4,2 månader för placebogruppen). (Källa: GSK)

RETHINKING NET TREATMENT

I dag dör 50 procent av patienterna med Neuroendokrina tumörer (NET) inom 5 år från diagnos.^{1, 2, 3} Vi vet att de flesta neuroendokrina tumörerna är maligna och kräver cancerbehandling.^{1, 4} Vi vet också att Sandostatin LAR (oktreotid) ger en effektiv och långsiktig kontroll på tumörsymtomen.^{5, 6, 7} Det är vad 10 års erfarenhet och 600 studier har lärt oss.^{2, 8} Men vi nöjer oss inte med det, varje år nydiagnostiseras 500 patienter bara i Norden och det är den starkaste drivkraften för vår forskning inom NET.^{9, 10} Det är dags att tänka om.

Sandostatin LAR (oktreotid, Rx, F). **Indikation:** Symtomatisk behandling av carcinoider och VIP-producerande tumörer. Symtomatisk behandling och sänkning av plasmanivåer av tillväxthormon och IGF-1 hos patienter med akromegali där kirurgisk behandling, strålning eller dopaminagonister ej gett tillfredsställande resultat eller bedömts olämpliga. **Dosering:** Får endast ges som djup intragluteal injektion. Initialdos 20 mg med 4 veckors intervall i 3 mån. Dosen justeras därefter beroende på serumkoncentration av tillväxthormon, IGF-1 och kliniska symtom. **Förpackning, pris och förmåner:** Pulver (10, 20 och 30 mg) och vätska till injektionsvätska, suspension. Sandostatin LAR 10 mg, 7 742 kr, 20 mg 10 267 kr, 30 mg 12 792 kr. Produktresumén uppdaterad 2009-01-29. ATC-kod HOICB02. För fullständig information se www.fass.se. **Referenser:** 1. Yao et al. J Clin Oncol (2008) 26:3063-3072. 2. Modlin et al. Lancet Oncol (2008) 9: 61-72. 3. Hauso et al. Cancer (2008) 113:2655-64. 4. Welin et al. Eur J Endocrinol (2004) 151(1):107-12. 5. Arnold R et al. Gut.1996;38:430-438. 6. PubMed [database online]. National Center for Biotechnology Information. Available at: www.ncbi.nlm.nih.gov. Accessed January 17, 2008. 7. Plöckinger U et al. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2005;19:553-576. 8. Rubin et al. J Clin Oncol 1999;17:600-606. 9. Ringborg et al. (Eds). (2008). Onkologi. (Second edition). Liber. ISBN 978-91-47-08401-2. Swedish. 10. Hansen CP, Knigge U. Ugeskr Laeger (2008) 170(24):2145-8. Danish.



STYRKA VIA STARKA DATA

Herceptin godkänt för magcancer

Herceptin är nu godkänt av EU för behandling av patienter med HER2-positiv metastaserande magcancer. (Källa: Roche)

Mepact är godkänt i Europa mot osteosarkom

Resultat från en klinisk studie på 662 patienter med osteosarkom, utförd av Childrens Oncology Group i USA, visade att Mepact i kombination med kemoterapi minskade risken för död med en tredjedel jämfört med bara kemoterapi. Vidare överlevde 78 procent efter sex års uppföljning jämfört med 70 procent med bara kemoterapi. Mepact kommer att vara tillgängligt via licensförskrivning innan beslut tagits om subvention. (Källa: Takeda)



Denosumab bättre än Zometa vid avancerad prostatacancer

I en fas III-studie på avancerad prostatacancer visar denosumab på längre tid till skelettrelaterade händelser. Denosumab var bättre än Zometa både när det gäller att förlänga tiden till den första skelettrelaterade händelsen och att minska frekvensen multipla skelettrelaterade händelser. (Källa: Amgen)

Iressa inkluderas i läkemedelsförmånen

"Sammantaget framstår Iressa som ett kostnadseffektivt behandlingsalternativ för EGFR-positiva patienter", skriver TLV i sitt beslut. Iressa är det första målstyrda läkemedlet som godkänts som förstahandsbehandling av icke småcellig lungcancer. I studier har Iressa visat sig vara mer effektivt än cellgifter för patienter med mutation i EGFR, och dessutom ge dem bättre livskvalitet. Iressa tas som tablett en gång om dagen.

– TLVs beslut möjliggör att dessa svårt sjuka patienter får tillgång till en ny effektiv behandling. För första gången kan vi vid första linjens behandling erbjuda patienter med EGFR-mutation ett bättre alternativ än cytostatika, säger Hirsh Koyi, överläkare och medicinsk doktor, lungenheten, Gävle sjukhus.

Upptäckten av mutationer i EGFR är ett genombrott i behandlingen av icke småcellig lungcancer. Med hjälp av ett test kan läkaren se om patienten bär på mutationen. Testningen finns tillgänglig på landets universitetssjukhus och innebär att behandlingen kan skräddarsys för varje individ.

– EGFR-testning är ett genombrott för patienter med lungcancer. Det gör att vi på patologen bättre kan förutse vilka patienter som kommer att ha nytta av behandling med läkemedel som specifikt hämmar aktiviteten av EGFR tillväxtreceptor, säger Göran Elmberger, överläkare, medicinsk doktor och ansvarig för speciallaboratoriet för molekylär testning vid patologen, Karolinska Universitetssjukhuset. (Källa: AstraZeneca)

Gratis
Cancernyheter
veckovis!

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

 **Onkologi** i sverige



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Dagens cancerforskning

leder fram till morgondagens
medicinska
framsteg



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

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

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

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

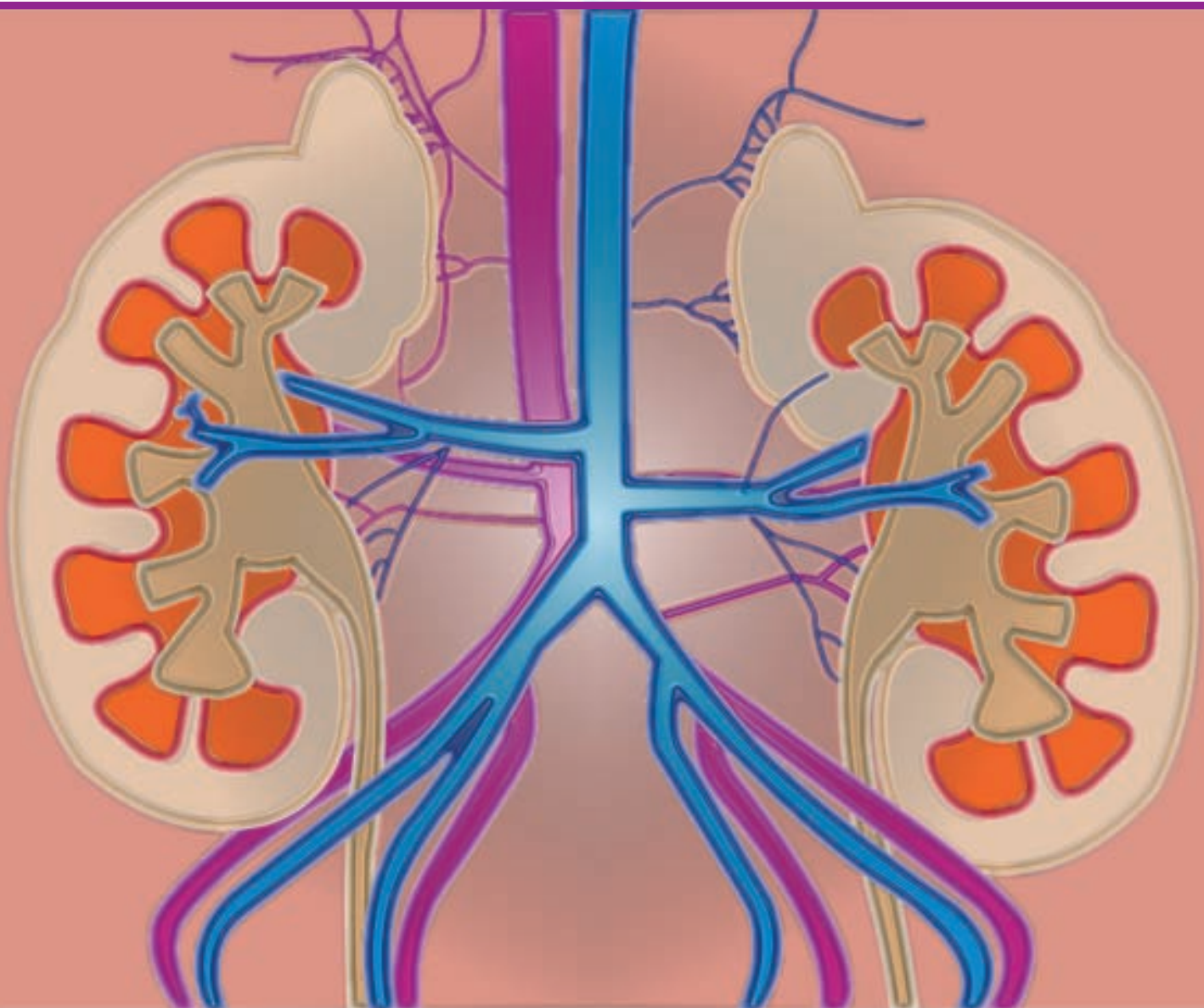
På Bayer anser vi att läkemedel ska vara effektiva, säkra och tillgängliga för alla patienter. Vi arbetar inte bara för att läkemedel ska nå ut på marknaden, utan även för att de ska hamna hos dem som bäst behöver behandlingen.

Oncology @ Bayer

Passion. Innovation. Dedication.

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

NJURCANCER



TVÅ FALLBESKRIVNINGAR:

Metastaserande klarcellig njurcancer med mycket skilda förlopp

Metastaserande njurcancer har dålig prognos och ett mycket varierande sjukdomsförlopp. Här diskuterar överläkare **Ulrika Harmenberg**, Karolinska universitetssjukhuset två fall med aggressiv klarcellig njurcancer och möjliga orsaker till varför utgången för patienterna var så olika.

Metastaserande njurcancer är en sjukdom med dålig prognos. Även om hänsyn tas till tumörens stadium, histologiska typ och gradering är sjukdomsförloppet mycket varierande. Till för bara några år sedan var interferon alfa det enda godkända läkemedlet för behandling av metastaserande njurcancer i Sverige.

Klarcellig njurcancer är den histologiska typ som dominerar. Den har en inaktiverad von Hippel Lindau-gen (VHL-gen) i cirka 80 procent av fallen. Efter kloningen av VHL-genen 1993 har utvecklingen av målriktade behandlingar vid njurcancer accelererat och en viss ökning av medianöverlevnaden har uppnåtts.

VHL-genen är en supressorgen som är associerad till angiogenes och regleringen av till exempel tillväxtfaktorerna VEGF och PDGF. Vi har i Sverige sedan år 2006 fem nya registrerade läkemedel för metastaserande njurcancer (tabell 1). För samtliga dessa läkemedel är det terapeutiska svaret och biverkningsprofilen mycket varierande mellan olika individer. Prediktiva biomarkörer saknas i princip.

Nedan beskrivs två patientfall av metastaserande klarcellig njurcancer med mycket olika förlopp.

FALL 1

En femtiotvåårig man med metastaserande njurcancer remitteras år 2006 från ett länssjukhus till Onkologiska kliniken, Radiumhemmet, Stockholm, med förfrågan om att få delta i en studie med sorafenib, som då ännu inte är ett registrerat läkemedel.

GODKÄNDA MÅLRIKTADE LÄKEMEDEL FÖR BEHANDLING AV METASTASERANDE NJURCANCER

SUBSTANS	FDA	EMA
SORAFENIB	2005	2006
SUNITINIB	2006	2006
TEMSIROLIMUS	2007	2007
BEVACIZUMAB+IFN	2009	2007
EVEROLIMUS	2009	2009
PAZOPANIB	2009	

Tabell 1.

Han är gift, arbetar som statistiker och har barn boende hemma. Han röker inte.

Han har varit väsentligen frisk fram till 2003 då han diagnostiserades med en tio centimeter stor njurcancer. Han opererades då med radikal nefrektomi och PAD (patologanatomisk diagnostik) visade en lågt differentierad klarcellig njurcancer. Uppföljning skedde därefter med regelbundna lungröntgenundersökningar.

November 2005 insjuknade han med kramper. MRI (magnet resonance imaging) påvisade en solitär fronto-temporal hjärnmetastas som opererades. Vidare utredning med datortomografi thorax/buk påvisade en solitär lungmetastas. En operation av lungmetastasen planerades men avbröts då man under operation såg

ett misstänkt område i pankreas. PAD från det området visade endast vävnad från bijnjälte. En datortomografiundersökning i januari 2006 visade progress med levermetastaser och kvarstående misstänkt metastas i pankreas. Därefter remitterades patienten till Radiumhemmet.

En utredning påbörjas inför tänkt studie varvid det visar sig att patienten trots frånvaro av symptom har ett recidiv i hjärnan. Hjärnmetastasen opereras och därefter kan patienten inkluderas i sorafenibstudien. Baseline-undersökningar före behandlingstart med sorafenib i maj 2006 visar en två centimeter stor lungmetastas, misstänkta levermetastaser och en misstänkt pankreasmetastas.

Behandlingen med sorafenib medför initialt lindriga biverkningar med en del diarréer, stomatit, hudutslag, torr och rodnad hy och hand-fot-syndrom. Patienten är aktiv, motionerar och mår efter omständigheterna bra. De lindriga biverkningarna med hand-fot-syndrom tilltar dock med tiden och behandlingen måste därför avbrytas under en veckas tid under juli 2006. Biverkningarna går tillbaka och därefter sänks dosen sorafenib från full dos 800 mg dagligen till 400 mg dagligen.

I oktober mår patienten bra, motionerar mycket och cyklar mer än en mil dagligen. Utredningar med datortomografi visar oförändrat status av lesionerna i lunga, lever och pankreas. Dock visar en PET-undersökning (positron emission tomography) att upptaget har ökat i lungmetastasen.

Ytterligare hjärnmetastaser

Inför ett återbesök i november visar en MRI-undersökning en ny solitär hjärnmetastas parieto-occipitalt. Patienten har morgonhuvudvärk och ett högersidigt synfältsbortfall. Metastasen opereras i december varvid sorafenib sätts ut en vecka före och efter operation.

I januari 2007 är patienten psykiskt trött men utan kvarstående neurologiska symptom. Undersökningar visar oförändrat tumörstatus i thorax och buk. Han står kvar på sorafenib 400 mg dagligen.

Vid ett återbesök i mars 2007 mår patienten utmärkt och önskar börja jobba igen. MRI på hjärnan visar dock åter

en liten metastas i vänster temporallob. Denna behandlas med stereotaktisk strålbehandling med ett planerat uppehåll av sorafenib. Tio dagar efter strålbehandlingen får patienten ett epileptiskt anfall med generella kramper som behandlas med kortison och karbamazepin.

En undersökning strax därefter med datortomografi på thorax/buk visar en lätt progress av den kända lungmetasta-

”Med hjälp av tillgängliga riskfaktorer kunde vi inte förutse den extremt framgångsrika behandlingen hos patienten i fall nr 1 och inte heller det extremt aggressiva förloppet hos patienten i fall nummer 2.”

sen. I maj byts sorafenib ut mot sunitinib i full dos; 50 mg dagligen i fyra veckor med uppehåll i två veckor. Patienten står kvar på karbamazepin.

I september mår patienten bra och har efter två cykler, tolv veckor, mycket måttliga biverkningar av sunitinib. Han utvecklar ett måttligt förhöjt blodtryck som behandlas med enalapril. Så småningom utvecklas också en hypotyreos utan större symptom och han erhåller levaxin.

I oktober diagnostiseras en ny centimeterstor vänstersidig hjärnmetastas vid en MRI-kontroll. Patienten har inga symptom. Metastasen behandlas med stereotaktisk strålbehandling med uppehåll av sunitinib en vecka före och två veckor efter strålbehandlingen. I december har patienten inga symptom, mår utmärkt och nya undersökningar kan inte visa på någon progress.

I februari 2008 ges stereotaktisk strålbehandling mot lungmetastasen. Patienten mår fortsatt bra men en utredning med trefas-kontrastförstärkt datortomografi påvisar en metastas i levern och i en körtel paraaortalt. Det bedöms som en progress. Patienten står då fortfarande på karbamazepin. Karbamazepin inducerar enzymet CYP 3A4 som kan minska koncentrationen av sunitinib.

Då patienten inte haft ytterligare symptom efter krampanfallet för nästan ett år sedan trappas karbamazepinet successivt ut med målet att indirekt höja koncentrationen av sunitinib. Vid en ny utvärdering med datortomografi i maj har det skett en regress av levermetastasen och en partiell regress av lymfkörtelmetastasen. Patienten har inte haft några nya kramper eller andra neurologiska symptom.

Därefter har patientens njurcancer-sjukdom hållit sig stabil. Han arbetar halvtid och har ett aktivt liv. Han har ringa biverkningar av sin behandling med sunitinib som pågått sedan maj 2007.

FALL 2

En fyrtiosjuårig man som nefrektomerats på grund av en njurcancer, med metastaser vid diagnos, remitterades i januari 2009 till Radiumhemmet från en urologisk klinik i Stockholm.

Han har en sambo med en tonåring boende hemma. Själv har han vuxna barn. Han arbetar som tekniker och röker inte.

Han hade varit väsentligen frisk fram till i början av december 2008 då han sökte akut på grund av värk och svullnad på utsidan av halsen. En trombos i vena jugularis externa diagnostiserades. Utredning med datortomografi thorax/buk visade en sex centimeter stor njurcancer med utbredda metastaser i mediastinum och fossa supraclavaris samt två större lungmetastaser.

Han opererades med nefrektomi. PAD visade en klarcellig njurcancer, Fuhrman grad 3, med tumörtromber i extrarenala vener.

Han uppger på nybesöket i januari att han inte känt sig sjuk under hösten men

Diagnos: **AVANCERAD ICKE-SMÅCELLIG LUNGCANCER**

Överlevnad utan Tarceva: **CA 4,7 MÅNADER***

Överlevnad med Tarceva: **CA 6,7 MÅNADER***

Roche

SPRIDA SETAR.0709:1

SVART PÅ VITT.

DEN HÄR PATIENTEN KAN LEVA LÄNGRE MED TARCEVA.

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

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

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

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

Läs mer på www.tarceva.se

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

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

Produktnamn uppdaterat 28 maj 2009. Indikationer: *Icke-småcellig lungcancer:* Tarceva är indicerat för behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer som har sviktat på minst en tidigare kemoterapibehandling. När Tarceva förskrivs bör hänsyn tas till faktorer som är förknippade med förlängd överlevnad. Någon överlevnadsfördel eller andra kliniskt relevanta effekter av behandlingen har inte påvisats hos patienter med EGFR-negativa tumörer. *Pankreascancer:* Tarceva i kombination med gemcitabin är indicerat för behandling av patienter med metastaserad pankreascancer. När Tarceva förskrivs bör hänsyn tas till faktorer som är förknippade med förlängd överlevnad. Beakta risken för dehydrering vid långvariga diarréer och kräkningar. Samtidig annan mediciner och fortsatt rökning kan påverka upptaget och metabolismen av Tarceva. Patienter som plötsligt utvecklar lungsymtom såsom andnöd, hosta och feber, ska behandling med Tarceva avbrytas under diagnostisk utredning.

För förpackningar och priser samt övrig information se www.fass.se. Roche AB, Tel 08-726 12 00.

 **Tarceva®**
erlotinib

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

eventuellt varit något tröttare än normalt. Han hade inte haft några paramaligna symptom. Postoperativt hade han gått ned några kilo i vikt. Han hade inte varit påverkad i sin andningsfunktion.

Patienten screenas för deltagande i en studie. Datortomografi av hjärnan visar multipla små hjärnmetastaser. PET/datortomografi visar en generell progress med tillkomst av en subkutan metastas och körtlar paraaortalt i buken. I februari ges strålbehandling mot hela hjärnan och mot mediastinum; 4 Gy x 5.

I mars inleds behandling med fulldos sunitinib. Efter tre veckors behandling läggs patienten in akut med viktnedgång, anemi och buksmärtor. Genesen till buksmärtna är oklar, man utesluter perforation, ulcus eller annan akut orsak och det hela tolkas som förstoppning. Patienten skrivs ut efter några dygn men återkommer akut efter två veckor med andningspåverkan, nedsatt allmäntillstånd och ryggvärk. PET/datortomografi i början av april har visat skelettmetastaser och sunitinib har satts ut. Han har vid inkomsten feber och hostar. Lungröntgen visar mindre mängd pleuravätska. Patienten erhåller intravenös antibiotikabehandling och strålbehandling mot ryggen, (Th9 -S1), 8 Gy x 1. Patienten skrivs ut till hospis fem dygn senare för fortsatt "best supportive care".

Han avlider på hospis efter ytterligare två dygn.

DISKUSSION

Vad skiljer dessa patienter åt och vilka prognostiska/prediktiva faktorer har vi som kan hjälpa oss i valet av terapi vid metastatisk njurcancer?

Två år efter att *patienten i fall 1* genomgått nefrektomi i kurativt syfte debuterade han med en solitär metastas i hjärnan som kunde opereras. Han har opererats tre gånger och stereotaktiskt strålbehandlats två gånger för hjärnmetastaser. Han har stereotaktiskt strålbehandlats en gång för en lungmetastas. Han har också haft metastasering till lever som är prognostiskt ogynnsamt. Han har fått tyrosinkinashämmare i två linjer och har levt mer än fyra år sedan debuten av sin första metastas.

Båda dessa patienter hade initialt aggressiva tumörer med låg differentiering. En stor skillnad mellan dem var att *pa-*

tienten i fall nr 2 hade metastaser vid diagnos och hade en tumörbörda i sina metastaser som var minst lika stor som i primärtumören. Trots detta var hans allmäntillstånd relativt gott (WHO ECOG 0–1) och han genomgick nefrektomi. Hans sjukdom var mycket aggressiv med en snabb progress med metastaser till flera vävnader. Han hade multipla hjärnmetastaser som är förenat med en mycket dålig prognos. De gav inga symptom och hade troligen inte diagnostiserats om han inte hade screenats för deltagande i en studie. Han hade egentligen ingen effekt av någon given behandling. Han avled fyra månader efter diagnos.

Varför nefrektomi för att ta bort primärtumören?

Nefrektomi vid metastaserande njurcancer före behandling med läkemedel baseras på tidigare randomiserade studier mellan nefrektomi eller inte före immunterapi^{1,2}. Dessa visade en överlevnadsvinst från tre till tio månader hos dem som opererades och hade ett gott allmäntillstånd (WHO ECOG 0-1). Nefrektomi har därefter varit praxis för motsvarande patienter. Det har också gällt inför behandling med de nya målriktade läkemedlen, såväl inom som utanför studier, men saknar evidens.

Man kan invända mot nefrektomi före behandling med tyrosinkinashämmare (TKI) med att nefrektomi helt kan sakna betydelse vid TKI-behandling. En annan hypotes är att nefrektomin kan sätta igång en proangiogenetisk drive och därmed ha en synergetisk effekt på behandling med TKI. Adjuvanta studier pågår med TKI för högrisk primär klarcellig njurcancer där detta bland annat studeras.

Nefrektomi bör i första hand övervägas för patienter med den huvudsakliga tumörbördan i primärtumören. I en retrospektiv studie med 55 patienter mättes den totala tumörbördan med radiologi och dividerades med bortopererad tumörvolym (primärtumör/nefrektomi plus eventuell metastasektomi). De patienter som hade en fraktion bortopererad som var större än 90 procent av ursprungsvolymen hade en sjukdomsspecifik medianöverlevnad på 11,6 månader och de med en fraktion bortopererad som var mindre än 90 procent hade en

sjukdomsspecifik medianöverlevnad på 2,9 månader ($p=0,002$).

Risken för njurcancerrelaterad död var signifikant lägre för den förra gruppen (HR 0,29; $p=0,02$). De som erhöll postoperativ läkemedelsbehandling fick immunterapi och redovisades inte separat³.

Uppföljande studier planeras

På ASCO 2009 presenterades en retrospektiv studie på 75 patienter som behandlats med sunitinib, sorafenib eller bevacizumab efter nefrektomi av primärtumören. Studien visade en signifikant förlängd progressionsfri överlevnad korrelerad till hur många procent av den totala tumörbördan som opererats bort ($p<0,001$)⁴.

Betydelsen av nefrektomi vid metastaserad klarcellig njurcancer före TKI-behandling undersöks i en pågående studie. 700 patienter randomiseras till nefrektomi följt av sunitinib-behandling eller till bara sunitinib. Om nefrektomi visar sig vara av betydelse planerar EORTC (European organisation for research and treatment of cancer) en uppföljande studie med frågeställningen om vilket som ska komma först, nefrektomi eller TKI-behandling, där ena gruppen ges neoadjuvant sunitinib.

Nefrektomi kan ha ett palliativt symptomlindrande värde vid smärta och hematuri. Anekdotiska fall förekommer med remission av lungmetastaser vid njurcancer efter nefrektomi.

Vem har nytta av målriktad terapi vid njurcancer?

Tidigare validerade MSKCC-kriterier (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) har använts för prognostik vid cytotkinbehandling^{5,6}. Modifierade kriterier har föreslagits för användning vid behandling med målriktade läkemedel⁷.

Heng identifierade nyligen i en retrospektiv studie sex faktorer som korrelerade till överlevnad hos patienter som behandlats med sunitinib ($n=396$), sorafenib ($n=200$) eller bevacizumab ($n=49$). Medianöverlevnaden för hela populationen var 22 månader. Alla faktorerna var oberoende korrelerade till kort överlevnad (tabell 2). Fyra av faktorerna var gemensamma med definierade MSKCC-kriterier. Nyttillkomna faktorer var förhöjda värden av neutrofiler eller trombocyter.

AROMASIN[®]

exemestan tabletter



Statistiskt signifikant överlevnadsfördel vid adjuvant behandling med Aromasin hos postmenopausala kvinnor med positivt eller okänt ER-status¹

- Statistiskt signifikant minskad risk för metastatiskt recidiv och kontralateral bröstcancer¹
- Aromatashämmare som adjuvant behandling rekommenderas av internationella riktlinjer²
- Effekt utan att göra avkall på livskvaliteten³

Switch for Life

Referenser

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

2) St Paul de Vence; St Gallen 2007

3) Fallowfield et al. J Co 2006; 24: 910-17

Aromasin (exemestan) 25 mg tablett. **Indikation:** Aromasin är indicerat för adjuvant behandling av postmenopausala kvinnor med tidig östrogenreceptorpositiv bröstcancer efter 2-3 års initial adjuvant tamoxifenbehandling. Aromasin är indicerat för behandling av avancerad bröstcancer hos kvinnor i naturligt eller inducerat postmenopausalt tillstånd med sjukdomsprogress efter anti-östrogen behandling. Effekt har ej visats hos patienter med negativt status beträffande östrogenreceptorer.

Förpackningar: Tablett 25 mg. 30 respektive 100 tabletter; Pris: 30 styck blister, 1324.50 kr; 100 styck blister, 3994.50 kr Datum för översyn av produktresumén var 2008-12-10. För mer information se www.fass.se; <http://www.fass.se> 1349-Pfizer-01-2010-9679

PROGNOSTISKA FAKTORER FÖR VEGF-MÅLRIKTAD BEHANDLING VID NJURCANCER? (HENG ET AL 2009)

Faktorer	Hazard Ratio	95% konfidensintervall	P-värde
Kliniska			
Karnofsky performance status < 80%	2.51	1.92-3.29	<0.0001
Tid från diagnos till behandling < 1 år	1.42	1.09-1.84	0.0098
Laboratorievärden			
Hemoglobin < LLN	1.72	1.31-2.26	0.0001
Kalcium > ULN	1.81	1.29-2.53	0.0006
Neutrofiler > ULN	2.42	1.72-3.39	<0.0001
Trombocyter > ULN	1.49	1.09-2.03	0.0121

Tabell 2. Föreslagna prognostiska faktorer korrelerade till överlevnad hos patienter med njurcancer som behandlas med VEGF-målriktad behandling (retrospektiv studie, Heng et al 2009). (Multivariabel analys; Cox prop; Hazard model; LLN= lower limit normal; ULN= upper limit normal)

Med en uppföljning på 24,5 månader var medianöverlevnaden inte uppnådd för patienter utan riskfaktor (n=133). För patienter med 1–2 (n=301) eller 3–6 (n=152) riskfaktorer var medianöverlevnaden 27 respektive 8,8 månader. Två-årsöverlevnaden i respektive grupp var 75 procent, 53 procent och 7 procent⁸.

Neutrofil kan vara en följd av en mer aggressiv sjukdom med uttalad inflammation. Om TKI liksom cytokiner också kan ha en immunmodulerande effekt diskuteras. Vissa data tyder på att TKI-behandling främjar T-hjälparceller och minskar immunsuppressiva T-regulatoriska celler⁹.

Med Hengs föreslagna kriterier skulle patienten i fall 1 och patienten i fall 2 tillhöra samma riskgrupp med 1 respektive 2 riskfaktorer. Tveksamt är om patienten i fall 2 borde ha genomgått nefrektomi initialt med tanke på den totala tumörbördan, även om patienter med liknande förhållanden opererats och svarat på behandling med längre överlevnad. Om han hade hjärnmetastaser vid operation var inte känt.

Med hjälp av tillgängliga riskfaktorer kunde vi inte förutse den extremt framgångsrika behandlingen hos patienten i fall nr 1 och inte heller det extremt aggressiva förloppet hos patienten i fall nummer 2.

Nya data och nya läkemedel

Sedan en översiktsartikel publicerades i denna tidskrift 2008¹⁰ har överlevnadsdata från flera registreringsstudier publicerats (tabell 3)^{11–18}. Att "cross over" varit tillåtet i flera av studierna och att flera patienter fick flera linjers behandling med TKI- eller mTOR-hämmare har påverkat att man inte kunnat visa signifikant ökad överlevnad. Subgruppsanalyser har väckt frågan i vilken ordning preparaten ska ges.

Nyligen registrerades everolimus (Afinitor), en peroral mTOR-hämmare, som ett nytt läkemedel för metastaserande njurcancer i andra linjen i USA och Europa. Everolimus har i en fas III-studie visat effekt efter TKI-behandling, sunitinib eller sorafenib (tabell3)¹⁹. En ny VEGF-receptorhämmare med hög specificitet, pazopanib (Votrient) är godkänd av den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA i första linjen (tabell 3)²⁰ och många nya läkemedel är i ut-

DATA FRÅN REGISTRERINGSSTUDIER MED MÅLRIKTADE TERAPIER

Läkemedel	Behandling	PFS (median månader)	OS (median månader)	Antal patienter
Sutent (Motzer N Eng J Med 2007, J Clin Oncol 2009)	Sunitinib versus Interferon-α	11 versus 5 P<0,001 (PEP)	26,4 versus 21,8 P=0,05	750
Nexavar (Escudier N Eng J Med 2007, J Clin Oncol 2009)	Sorafenib versus placebo (cytokin-refraktära)	5,5 versus 2,8 P<0,01	17,8 versus 15,2 P=0,15 (PEP)	903
Avastin (Rini J Clin Oncol 2008, ASCO 2009)	Bevacizumab + Interferon-α versus Interferon-α	8,5 versus 5,2 P<0,0001	18,3 versus 17,4 P=0,009 (PEP)	732
Avastin (Escudier, Lancet 2007, ASCO 2009)	Bevacizumab + Interferon-α versus Interferon-α	10,2 versus 5,4 P<0,0001	23,3 versus 21,3 P=0,129 (PEP)	649
Votrient (godkänt i USA) (Sternberg J Clin Oncol 2010)	Pazopanib versus placebo (naiv och cytokin-refraktära)	9,2 versus 4,2 P<0,0001 (PEP)		435
Afinitor (Motzer et al Lancet 2008)	Everolimus versus placebo TKI-refraktära	4,0 versus 1,9 P<0,0001 (PEP)		410

Tabell 3. Data från registreringsstudier med målriktade terapier vid metastaserande njurcancer. PFS = progressionsfri överlevnad; OS = total överlevnad; PEP= primär endpoint; TKI= tyrosinkinashämmare.

veckling. Studier med olika kombinationer pågår. Avgörande för framtiden är att finna bra prediktiva biomarkörer för att kunna avgöra vilka patienter som har verklig nytta av ett visst läkemedel.

Omfattande forskning pågår som undersöker faktorer associerade till VHL-genstatus och angiogenes men också till apoptos, celcykelregulatorer och till olika adhesionsmolekyler.

Hittills saknas konklusiva resultat. Samtliga målriktade läkemedel vid njurcancer är förenade med en hel del biverkningar och är dessutom mycket kostsamma. Det är av största vikt att en adekvat registrering vid användningen av dessa läkemedel sker med uppföljning av deras effekter och bieffekter.

Referenser

1. Flanigan, R.C., S.E. Salmon, B.A. Blumenstein, et al., Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. *N Engl J Med*, 2001. 345(23): p. 1655-9.
2. Mickisch, G.H., A. Garin, H. van Poppel, et al., Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. *Lancet*, 2001. 358(9286): p. 966-70.
3. Pierorazio, P.M., J.M. McKiernan, T.R. McCann, et al., Outcome after cytoreductive nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma is predicted by fractional percentage of tumour volume removed. *BJU Int*, 2007. 100(4): p. 755-9.
4. Barbastefano J, G.J., Elson P, et al., Association of percentage of tumor burden removed with debulking nephrectomy and progression free survival (PFS) in metastatic renal cell carcinoma (mRCC) patients (Pts) treated with VEGF-targeted therapy. *J Clin Oncol*, 2009. 27: p. 15s (suppl: abstr 5095).
5. Motzer, R.J., J. Bacik, B.A. Murphy, et al., Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 2002. 20(1): p. 289-96.
6. Motzer, R.J., M. Mazumdar, J. Bacik, et al., Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 1999. 17(8): p. 2530-40.
7. Motzer, R., R. Figlin, and T.E. Hutson, Sunitinib versus interferon-alfa as first line treatment of metastatic renal cell carcinoma (mRCC): updated results and analysis of prognostic factors. *J Clin Oncol (ASCO abstr 5024)*, 2007. 25.
8. Heng, D.Y., W. Xie, M.M. Regan, et al., Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol*, 2009. 27(34): p. 5794-9.
9. Suppiah, R., J. Finke, and B. Rini, T regulatory cells (Treg) in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) decrease during sunitinib treatment: Correlations with clinical responses and T helper 1/T helper 2 (Th1/Th2) bias. *J Clin Oncol* 2006. 24: p. ASCO abstr 2526.
10. Sandström, P., U. Harmenberg, and P. Wersäll, Genombrott för behandling av avancerad njurcancer. *Onkologi i Sverige*, 2008. 1: p. 68-78.
11. Motzer, R.J., T.E. Hutson, P. Tomczak, et al., Overall Survival and Updated Results for Sunitinib Compared With Interferon Alfa in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol*, 2009.
12. Motzer, R.J., T.E. Hutson, P. Tomczak, et al., Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*, 2007. 356(2): p. 115-24.
13. Escudier, B., T. Eisen, W.M. Stadler, et al., Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*, 2007. 356(2): p. 125-34.
14. Escudier, B., T. Eisen, W.M. Stadler, et al., Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: Final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *J Clin Oncol*, 2009. 27(20): p. 3312-8.
15. Rini, B.I., S. Halabi, J.E. Rosenberg, et al., Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. *J Clin Oncol*, 2008. 26(33): p. 5422-8.
16. Rini, B.I., S.C. Campbell, and B. Escudier, Renal cell carcinoma. *Lancet*, 2009. 373(9669): p. 1119-32.
17. Escudier, B., A. Pluzanska, P. Koralewski, et al., Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet*, 2007. 370(9605): p. 2103-11.
18. Escudier, B., Final results of the phase III, randomized, double-blind AVOREN trial of first-line bevacizumab (BEV) + interferon-α2a (IFN) in metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *J Clin Oncol* 27:15s, 2009 (suppl; abstr 5020) *J Clin Oncol*, 2009. 27: p. ASCO Abstr 5020.
19. Motzer, R.J., B. Escudier, S. Oudard, et al., Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet*, 2008. 372(9637): p. 449-56.
20. Sternberg, C.N., I.D. Davis, J. Mardiak, et al., Pazopanib in Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of a Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol*, 2010.

ULRIKA HARMENBERG, ÖVERLÄKARE, RADIUMHEMMET, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, STOCKHOLM, ULRIKA.HARMENBERG@KAROLINSKA.SE





Långtidseffekter ger nytt hopp

Målriktade läkemedel har klart förbättrat prognosen vid metastaserad njurcancer. Behandling med denna nya typ av mediciner, varav det finns flera på den svenska marknaden, har inte enbart palliativa effekter i det korta perspektivet utan kan i vissa fall hålla sjukdomen i schack under lång tid. Här följer fem fall där man med behandling med Sutent har uppnått väldigt goda kliniska terapieffekter.

De senaste årens snabba utveckling av målriktade läkemedel mot njurcancer börjar nu ge tydliga resultat. Studier rapporterar om signifikant förlängd överlevnadstid och högre kostnadseffektivitet mot tidigare cytostatikaregimer och att de nya medicinerna tolereras väl.

När till exempel tyrosinkinashämmaren Sutent (sunitinib malat) prövades mot interferon alfa som förstalinjesbehandling vid spridd njurcancer, visades att behandling med Sutent resulterade i en total överlevnadstid på mer än två år i median^{1,2}. Överlevnadstid i den storleksordningen hade aldrig tidigare uppnåtts med någon form av behandling vid metastaserad njurcancer.

I nuvarande terapialgoritm³ rekommenderas Sutent eller kombinationen Avastin (bevacizumab) och interferon som förstahandsval vid behandling av njurcancer med god eller intermediär prognos. Till patienter med dålig prognos rekommenderas initialt Torisel (temsirolimus), men Sutent kan också användas till denna patientgrupp.

INDIVIDUELL RESPONS

Studieresultaten är uppmuntrande, i synnerhet som spridd njurcancer erfaren-

hetsmässigt är svårbehandlad. Vare sig cytostatika eller strålbehandling har visat sig effektiva vid denna sjukdom.

Bakom studieprotokollens siffror, där medianresultat för hela studiegruppen rapporteras, döljer sig emellertid ytterligare en viktig erfarenhet. Det finns patienter i Sutentgruppen som efter lång tids behandling inte visar tecken till sjukdomsprogress⁴. Sådana fall finns beskrivna även i den kliniska vardagen och några beskrivs i denna artikel (fall 1–5). Liknande erfarenheter finns från studierna med övriga preparat på patienter med god-intermediär prognos^{5,6}.

Dessa långtidseffekter är givetvis uppmuntrande i den kliniska vardagen och för den enskilde patienten.

Med dagens kunskap går det inte att från början förutsäga vilken patient som har möjlighet att uppnå väldigt god regress av tumörsjukdomen och därigenom stoppa sjukdomens utveckling. Självfallet skulle vi önska oss prognostiska och prediktiva markörer och forskning pågår på detta område. I dag kan vi bara konstatera att möjligheten kan finnas där för alla njurcancerpatienter som påbörjar sin behandling.

KONTINUITET AVGÖRANDE

Det finns flera typer av målriktade läkemedel som är indicerade för behandling av spridd njurcancer. Sutent tillhör gruppen tyrosinkinashämmare, som selektivt blockerar tyrosinkinasreceptorer på tumörcellens yta⁷. Genom att hämma tyrosinkinasreceptorerna påverkas viktiga signalvägar för tumörens tillväxt och blodförsörjning, vilket kan medföra att tumören minskar i storlek och att sjukdomen stabiliseras. Effekten är cytostatisk. En förutsättning för ett bibehållet gott behandlingsresultat är därför att patienten tar sin medicin fortlöpande och i optimal dos.

Kirurgisk resektion eller strålterapi av resttumör efter behandling kan också förbättra prognosen

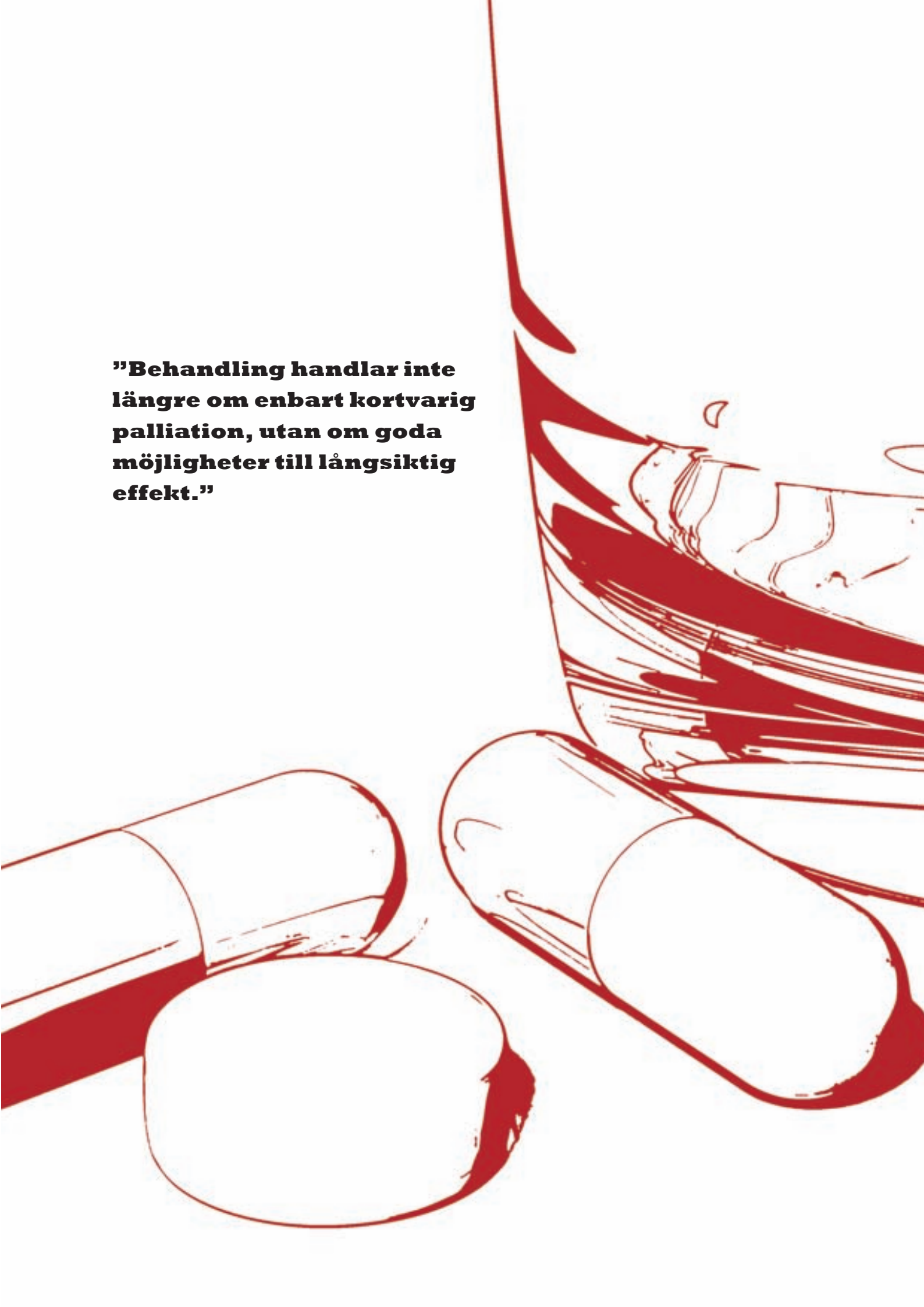
BIVERKNINGAR HANTERBARA

Hantering av biverkningar är mycket viktig. Man måste så långt som möjligt undvika att biverkningar blir orsaken till att dosen av läkemedlet minskas eller, i värsta fall, till att behandlingen avbryts.

Det finns en rad biverkningar med Sutent (se tabell)⁸. En del av dessa kan vara nog så besvärliga för patienten under behandlingsperiodens fyra veckor, men klingar oftast snabbt av under behandlingspausens två veckor.

Erfarenheten har visat att flertalet biverkningar trots allt är hanterbara med förhållandevis enkla åtgärder. I vissa fall behöver patienten ändra något i sin livsföring, i andra kan läkemedelsbehandling vara aktuell. Man måste vara beredd att sätta in antihypertensiva medel vid stigande blodtryck, medel mot di-

”Behandling handlar inte längre om enbart kortvarig palliation, utan om goda möjligheter till långsiktig effekt.”



BIVERKNINGAR AV SUTENT RAPPORTERADE I EN ÖPPEN BEHANDLINGSSTUDIE VID NJURCANCER (4 371 PATIENTER)

	Grad 1–2 n (%)	Grad 3–4 n (%)	Grad 5 (död) n (%)	Total n (%)
Icke hematologiska				
Diarré	1 734 (40)	202 (5)	0	1 936 (44)
Trötthet	1 261 (29)	344 (8)	1 (<1)	1 606 (37)
Illamående	1 374 (31)	95 (2)	0	1 469 (34)
Mucosit	1 124 (26)	116 (3)	0	1 240 (28)
Stomatit	1 058 (24)	119 (3)	0	1 177 (27)
Viktnedgång	1 031 (24)	89 (2)	0	1 120 (26)
Kräkning	985 (23)	116 (3)	0	1 101 (25)
Hand-fot-syndrom	770 (18)	266 (6)	0	1 037 (24)
Smakförändring	1 001 (23)	26 (1)	0	1 027 (23)
Hypertension	717 (16)	223 (5)	0	940 (22)
Asteni	652 (15)	272 (6)	1 (<1)	925 (21)
Dyspepsi	693 (16)	14 (<1)	0	707 (16)
Utslag	638 (15)	32 (1)	0	670 (15)
Obstipation	558 (13)	14 (<1)	0	572 (13)
Näsblödning	533 (12)	27 (1)	0	560 (13)
Huvudvärk	446 (10)	24 (1)	0	470 (11)
Gulfärgad hud	475 (11)	2 (<1)	0	477 (11)
Färgförändrad hud	424 (10)	3 (<1)	0	427 (10)
Hypotyreos	243 (6)	18 (<1)	0	261 (6)
Nedsatt väkammadfkt	0	9 (<1)	3 (<1)	12 (<1)
Hjärtsvikt	1 (<1)	10 (<1)	0	11 (<1)
Hematologiska				
Trombocytopeni	610 (14)	338 (8)	1 (<1)	949 (22)
Anemi	514 (12)	155 (4)	0	669 (15)
Neutropeni	396 (9)	266 (6)	0	662 (15)

Tabell. Initialt kan oftast flertalet biverkningar hanteras utan att Sutentdosen behöver justeras. Efter längre tids behandling är det vanligt att dosen behöver anpassas.

arré vid behov och stötta näringsintaget om andra gastrointestinala biverkningar uppkommer. Slemhinnor kan bli irriterade, framför allt i munnen. Behandlingsrelaterad trötthet bör utredas, eftersom den kan bero på faktorer som hypotyreos, anemi eller depression.

Behandling med Sutent kräver en välorganiserad uppföljning av patienten och en bra dialog mellan patient, sjuksköterska och läkare. Flertalet behandlande kliniker har i dag en välfungerande skö-

terskemottagning för uppföljning av dessa patienter som komplement till besöken hos läkaren.

I slutändan gäller det att balansera biverkningar mot överlevnad, att dosoptimera och individanpassa behandlingen för bästa resultat.

STÖRRE FÖRVÄNTNINGAR

De positiva studieresultaten med de målriktade läkemedlen och behandlingsframgångar i kliniken har skapat

en ny verklighet när njurcancermetastaser upptäcks. Prognosen är inte längre lika dystert som den en gång var. Undersökningar har också visat att såväl patientens som sjukvårdens förväntningar har förändrats på senare år. Behandling handlar inte längre om enbart kortvarig palliation, utan om goda möjligheter till långsiktig effekt.

Referenser

1. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:115-124

2. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27:3584-3590.

3. Bellmunt J, Flodgren P, Roigas J, et al. Optimal management of metastatic renal cell carcinoma: an algorithm for treatment. *BJU Int* 2009;104:10-18.

4. Heng DY, Rini BI, Garcia J, et al. Prolonged complete responses and near-complete responses to sunitinib in metastatic renal cell carcinoma. *Clin Genitourin Cancer* 2007;5:446-451.

5. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet* 2007;370:2103-2111.

6. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:125-134.

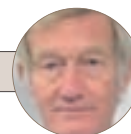
7. www.fass.se SUTENT, produktresumé.

8. Gore ME, Szczylik C, Porta C, et al. Safety and efficacy of sunitinib for metastatic renal-cell carcinoma: an expanded-access trial. *Lancet Oncol* 2009;10:757-763.

PER FLODGREN, ÖVERLÄKARE ONKOLOGI, LUND



SVEN LUNDSTAM, ÖVERLÄKARE UROLOGI, GÖTEBORG



HÅKAN LEEK, ÖVERLÄKARE ONKOLOGI, MALMÖ



MAGDALENA CWIKIEL, ÖVERLÄKARE ONKOLOGI, LUND



ERBITUX®
CETUXIMAB

Blocks EGFR – opens new options

A new era in therapy for mCRC

ERBITUX prolong survival in 1st line – KRAS wild type

Merck Serono Oncology | *Combination is key™*

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

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

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

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

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

SEON.0011.1001

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

MERCK
SERONO



Fall 1. Kurdisk man, född 1964, bosatt i Lund sedan 20 år. Tidigare frisk.

2007

JULI

Insjuknar med smärtor i epigastriet i samband med resa till Turkiet. Läggs in på sjukhus i Ankara. CT buk visar en 10 cm stor tumör i övre delen av vänster njure med utseende som njurcancer. Dessutom påvisas multipla metastaser i samtliga leversegment (den största har en diameter på 5 cm).

Återvänder till Sverige, där patienten omgående utreds vidare. Ny CT buk verifierar fynden från Ankara. Inga tecken till tumörer i buken i övrigt. CT thorax utan fynd av metastaser.

AUGUSTI

Vänstersidig nefrektomi genomförs i mitten av månaden. Hela njuren tas bort. PAD ger diagnosen klarcellig njurcancer, Fuhrman grad 2. Radikalt avlägsnad. Ingen kapselgenomväxt. Inget engagemang av binjuren, ingen metastasering till fyra utplockade lymfkörtlar. Biopsi från leverförändringarna utförs ej.

SEPTEMBER

Patienten mår helt bra vid postoperativ uppföljning på Onkologkliniken Lund en månad efter nefrektomi. Lab (blod-lever-elektrolyter) visar normala värden, frånsett ett kreatinin på 112. Preoperativt kreatinin cirka 80. Blodtryck 145/85.

Startar behandling med Sutent, 50 mg po dagligen i 4 veckor, följt av paus 2 veckor (4/2-schema).

2008

Behandlingen med Sutent fortgår på avsedda datum och med relativt få biverkningar. Förhöjt blodtryck (170/105) observeras vid två tillfällen i behandlingens inledningsskede och patienten ställs på Seloken ZOC 100 mg x 1. Därefter stabilt blodtryck, cirka 150/80. Lindrig munsmärta uppkommer vecka 3 och 4 (med snabb regress vecka 5 och 6).

2009

JANUARI

Efter 16 månaders Sutentbehandling rapporterar patienten om en tilltagande trötthet. Lab visar förhöjt TSH. Hypothyreosen behandlas med Levaxin (100 µg) med gott resultat. I samband med en period av hypertoni sänkts patientens Sutent-dos, först till 25 mg, men höjs strax därefter till 37,5 mg, 4/2-schema.

FEBRUARI

Behandlingseffekten av Sutent kontrolleras regelbundet (3–4 månaders intervall) med CT thorax och CT buk (bild 2). En kontinuerlig regress av levermetastaserna observeras. Vid undersökningen i februari 2009 ses som enda rest en drygt 1 cm stor förändring i vänsterlobens medialsegment. Ultraljud visar att detta sannolikt är en viabel metastas. Övriga metastaser kan ej längre visualiseras. Inte heller ser man tecken till metastaser i andra organ.

Diskussioner förs avseende eventuell kirurgisk resektion av resttumören i le-

vern. Patienten är initialt mycket tveksam till ett sådant ingrepp.

NOVEMBER

Hösten 2009 utförs en MR-undersökning som visar oförändrat status. En planerad leverresektion utförs i början av november. I levern identifieras en makroskopisk förändring motsvarande den på MR noterade lesionen, man finner dock ytterligare en mindre lesion makroskopiskt samt två ytterligare förändringar efter kompletterande ultraljud vid operationstillfället. Samtliga förändringar resekeras. PAD visar inga hållpunkter för kvarvarande cancerväxt, således såväl klinisk som patologisk komplett remission. Står kvar på 37,5 mg Sutent.

CT BUK JULI 2007

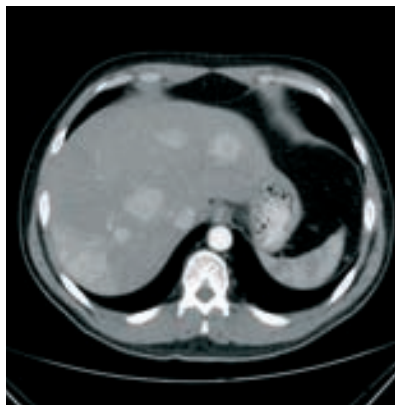
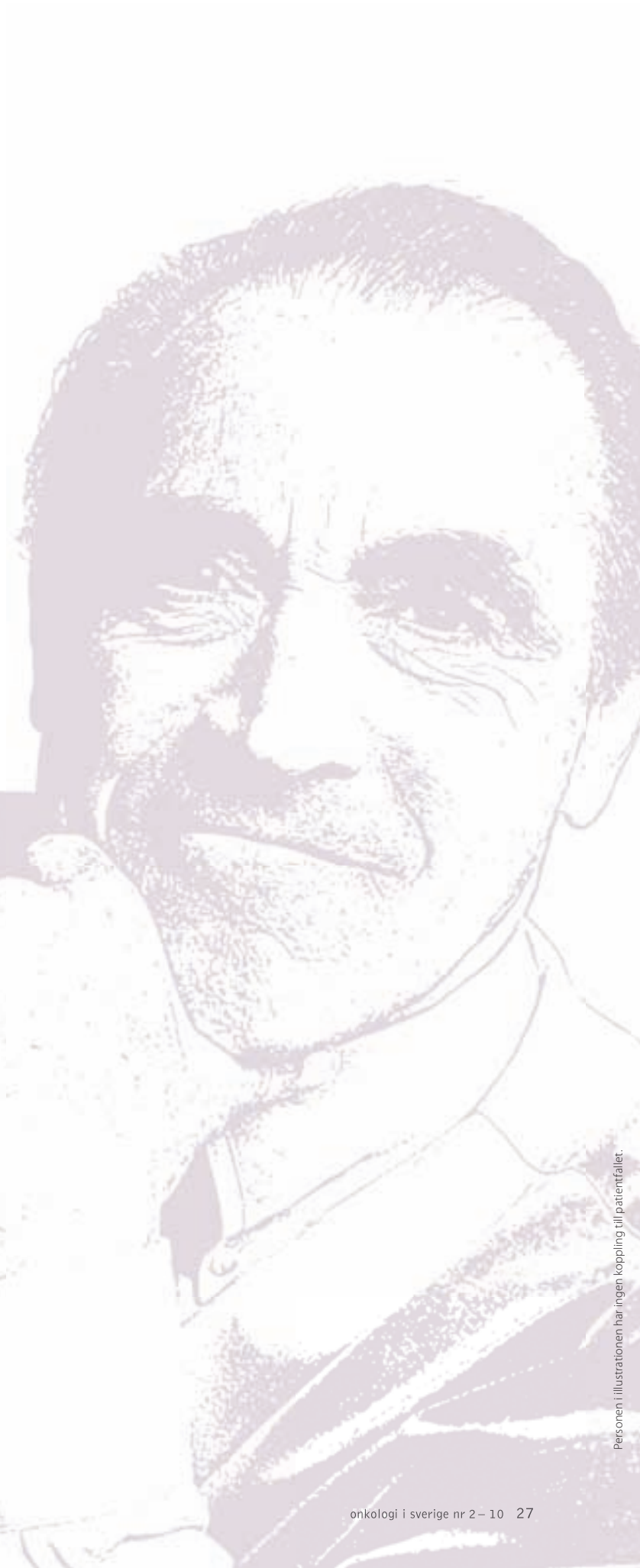


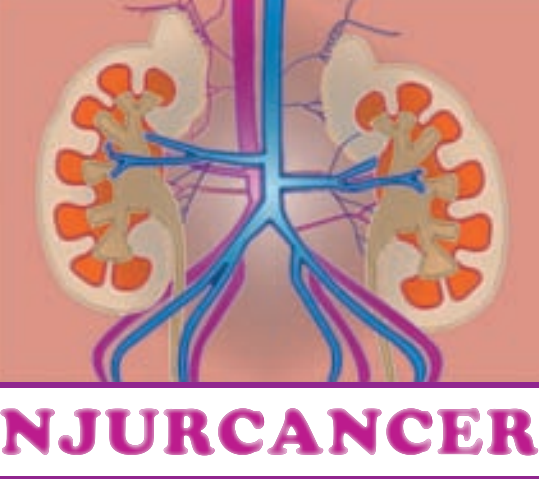
Bild 1. Multipla levermetastaser före start av Sutentterapi.

CT BUK FEBRUARI 2009



Bild 2. Undersökningen visar sannolikt en kvarvarande metastas i vänsterloben efter behandling med Sutent i 17 månader. Efter ytterligare Sutentterapi i åtta månader verifierades komplett remission vid multipla leverresektioner.





Fall 2. Svensk kvinna, född 1944. Sjukgymnast, tablettbehandlad hypertoni, i övrigt frisk.

2005

SEPTEMBER

Smärtor till vänster i buken samt hämaturi. Ultraljud avslöjar vänstersidig njurtumör. Öppen nefrektomi visar radikalt bortopererad klarcellig njurcancer, pT2N0.

MAJ

Tillkomst av små, nodulära lungförändringar. Inga andra förändringar vid CT thorax/buk.

OKTOBER

Viss tillväxt av lungförändringarna. Patienten startade terapi med veckovis PegIntron. Erhöll sådan terapi i 12 veckor. Upplevde uttalad trötthet varför behandlingen avbröts. Ingen säker regress av lungförändringarna, som dock stod oförändrade till sent hösten 2007.

2008

FEBRUARI

CT thorax/buk visar nu tillkomst av påtaglig mediastinal lymfadenopati med en förändring som mäter 57 mm, belägen subcarinalt och en förändring på 48 mm i höjd med arcus aortae (bild 3). Fortsatt smärre nodulära lungförändringar. Inga subdiafragmala tumörförändringar. Samtidigt utvecklade patienten en ömmande, mjuk resistens bakom höger öra. Patienten upplevde besvärande pulsationer från örat samt nedsatt hörsel. CT av kraniet påvisade en 3 x 4 cm stor destruktion i höger os mastoideus. Vid finnålsbiopsi fynd av celler som talar för metastas av klarcellig njur-

CT THORAX FEBRUARI 2008

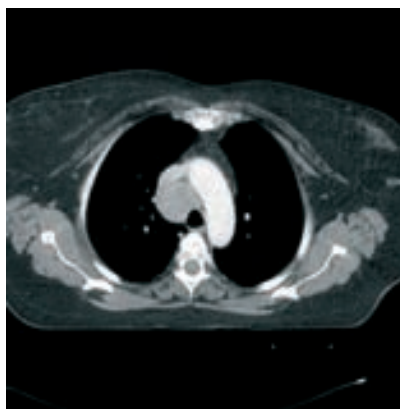


Bild 3. Mediastinal metastas före start av Sutentterapi i februari 2008.

cancer. Patienten startade terapi med Sutent 50 mg i 4/2-schema.

APRIL

På grund av tilltagande hypertoni dubbleras tidigare insatt dos Metoprolol till 100 mg/dag. Efterhand också tillägg av tablett Cozaar 50 mg/dag.

MAJ

CT thorax/buk visar regress av den mediastinala lymfadenopatin och den palpabla tumörförändringen i mastoidbenet minskar successivt. Patienten upplever lättare hand-fot-symptom, men inga besvär från munhålan.

JUNI

Tumören i mastoidbenet är inte längre palpabel, ingen smärta i området. Med den utökade antihypertensiva mediceringen har patienten ett blodtryck på

160/90 mmHg. Månaden därpå dock blodtrycksstegring till 230/130 mmHg kombinerad med huvudvärk och ostadighetskänsla. Sutent sattes ut tillfälligt och återinsattes därefter i dosen 37,5 mg i 4/2-schema varefter man uppnådde värden kring 130/75 mmHg.

SEPTEMBER

CT thorax/buk visar ytterligare regress av lymfkörtelförstoringen i mediastinum. CT kranium visar kalkinlagring i destruktionen i mastoidbenet. Patientens hypertoni är emellertid svårkontrollerad och hon erhåller tillägg av tablett Norvasc 5 mg. Även efter denna dosjustering har patienten uppmätta värden på 230/130 mmHg. Detta leder till ytterligare reduktion av dosen Sutent till 25 mg (4/2-schema). Patienten står därefter kvar på oförändrad antihypertensiv och Sutent-terapi.

DECEMBER

Förnyad CT-undersökning påvisar partiell regress av den mediastinala lymfadenopatin, kliniskt inga tecken till tumörförändring i mastoidbenet. Blodtrycket är välkontrollerat. Patienten har subjektivt inga besvär av Sutentbehandlingen.

2009

MARS

CT thorax/buk visar ytterligare regress i mediastinum, inget nytillkommet. Fortsatt terapi med Sutent 25 mg 4/2, blodtryck utan anmärkning.

JULI

Fortsatt regress av mediastinal lymfadenopati, inga biverkningar av behandlingen.

DECEMBER

Patientens 15:e cykel Sutent pågår, fortsatt reducerad dos till 25 mg 4/2-schema. Symptomfri patient, CT thorax/buk visar nu ingen säker kvarvarande lymfadenopati i mediastinum, heller inga andra förändringar (bild 4). Således röntgenologisk komplett remission. Inget att känna över höger mastoideus, ingen smärta, inga hörselsymptom. Patienten fortsätter med Sutent-terapi.

CT THORAX DECEMBER 2009

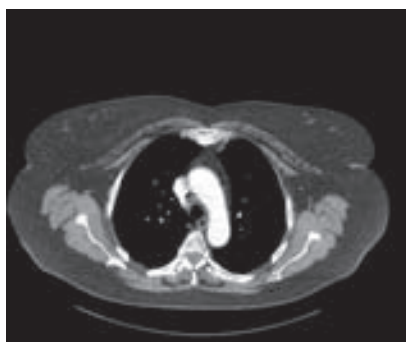
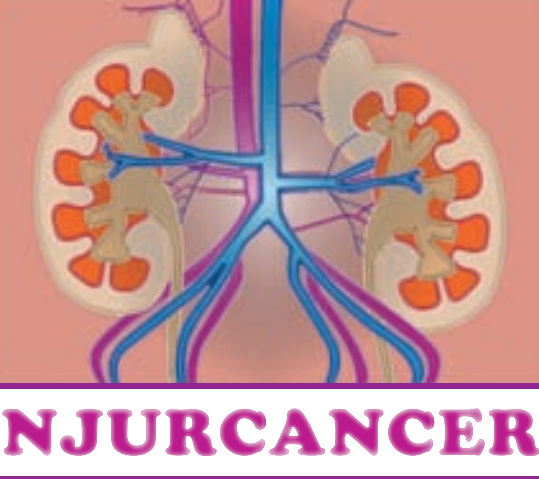


Bild 4. Komplett remission av mediastinal metastas efter Sutentterapi i 21 månader.





Fall 3. Svensk kvinna, född 1957. Duktal vänster-sidig bröstcancer, diagnostiserad 2005. Behandlad med mastektomi samt Zoladex + Tamoxifen.

2008

JULI

Besväras av trötthet och andfåddhet. Utredning visar förekomst av pleuravätska på vänster sida samt omfattande pleura-metastaser basalt. CT buk visar en 11 cm stor, delvis svåravgränsad tumör i höger njure.

AUGUSTI

Thorakoskopi utförs, vilken visar pleurakarcinos. PAD: Adenokarcinom av oklart ursprung.

SEPTEMBER

Man genomför pleuratappning samt pleurodes på vänster sida. Eftergranskning av PAD med specialfärgningar visar att tumören inte stämmer med patientens tidigare bröstcancer. Sannolikt handlar det om en njurcancer.

OKTOBER

Sutent sätts in 50 mg x 1 i 4 veckor med 2 veckors uppehåll (4/2-schema). Tilläggsbehandling med bisfosfonaten Zometa 4 mg intravenöst vid start av varje cykel, eftersom man observerat en sannolik tumörinducerad hyperkalcemi. Efter hand normalisering av kalcium-nivåerna.

2009

FEBRUARI

CT buk visar att njurtumören minskat i storlek till 7,5 cm. CT thorax visar en närmast normaliserad bild, med endast

smärre kvarvarande pleurala förändringar.

MARS

Nefrektomi, den tumörinfiltrerade högra njuren avlägsnas. PAD: Klarcellig njurcancer, Fuhrman grad II. Kraftigt nekrotiskt omvandlad tumör. Inga metastaser i lymfkörtlar framför respektive under vena cava. Uppehåll med Sutent-behandlingen tre veckor före och tre veckor efter operationen.

APRIL

Sutent återinsätts i dosen 37,5 mg under en cykel, därefter höjs dosen till 50 mg.

JULI

Patienten är inne på sin sjätte cykel med Sutent, när hon söker för en tids huvudvärk. MR hjärna visar en 1,5 cm stor metastas i lillhjärnan med omgivande ödem. Sutent sätts ut. Behandlas med högdos kortison och så småningom även med stereotaktisk strålning mot lillhjärnsmetastasen. CT thorax och buk visar fortsatt regress av tidigare pleura-förändringar.

AUGUSTI

Efter sammanlagt fyra veckors uppehåll sätts Sutent åter in, nu i dosen 37,5 mg under första cykeln. Nästa behandlingscykel höjning till normaldosen 50 mg x 1.

CT BUK JULI 2008

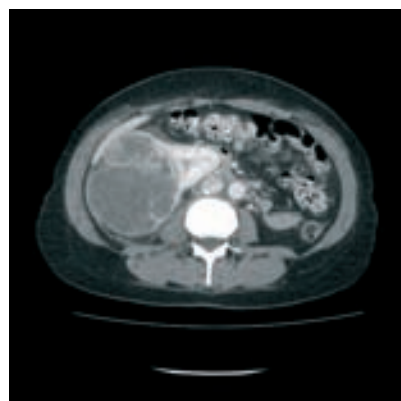


Bild 5. Primärtumören i höger njure före start av behandling med Sutent.

CT BUK FEBRUARI 2009

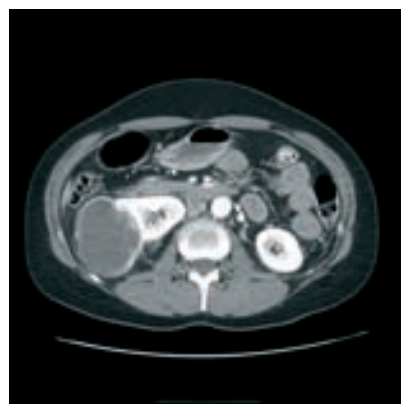


Bild 6. God regress av njurtumören efter behandling med Sutent i tre månader.

CT THORAX JULI 2008

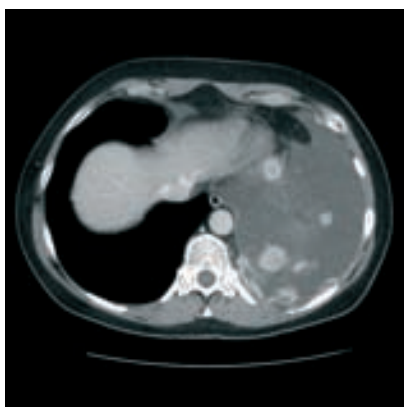


Bild 6. Vänstersidig pleuravätska och pleurala metastaser före start av terapi.

CT THORAX FEBRUARI 2009



Bild 6. Väsentligen normaliserade förhållanden i vänster thorax efter pleurodes och terapi med Sutent i tre månader.





NJURCANCER

Fall 4. Svensk man, född 1947, tidigare frisk. Icke-rökare.

2005

JANUARI

Opereras med nefrektomi på grund av nyupptäckt tumör på vänster njure. PAD: Klarcellig cancer, Fuhrman grad III. T1bN0M0.

MARS

Reoperation till följd av lymfläckage efter första operationen.

2006

MAJ

Smärtor vänster lår. Röntgen visar metastas i femur. Metastasen avlägsnas framgångsrikt kirurgiskt. Inga metastasuspekta förändringar i skelettet i övrigt.

DECEMBER

CT thorax och buk visar nyttillkomna lungmetastaser; tre i höger lunga, en i vänster. Största metastasen mäter 15 mm i diameter. Inga förändringar observeras i buken.

2007

FEBRUARI

Behandling med Sutent påbörjas (50 mg, 4/2-schema).

VÄREN

Lindriga biverkningar till följd av Sutent-behandlingen: hypertoni (behandlas framgångsrikt); huvudvärk (övergående); hand-fot-syndrom (övergående).

SEPTEMBER

Uppföljning med CT visar att det nu endast finns "smärre kvarvarande stråk" på lungorna. Patienten fortsätter med oförändrad dos Sutent.

2008

SEPTEMBER

CT thorax/buk utan anmärkning! I månadsskiftet mot oktober drabbas patienten av bröstsmärta och en subendokardiell infarkt diagnostiseras. Sutent sätts ut. Från och med denna händelse har patienten varit utan tumörspecifik behandling.

2009

MAJ

Vid återbesök mår patienten väl. CT thorax/buk utan anmärkning.

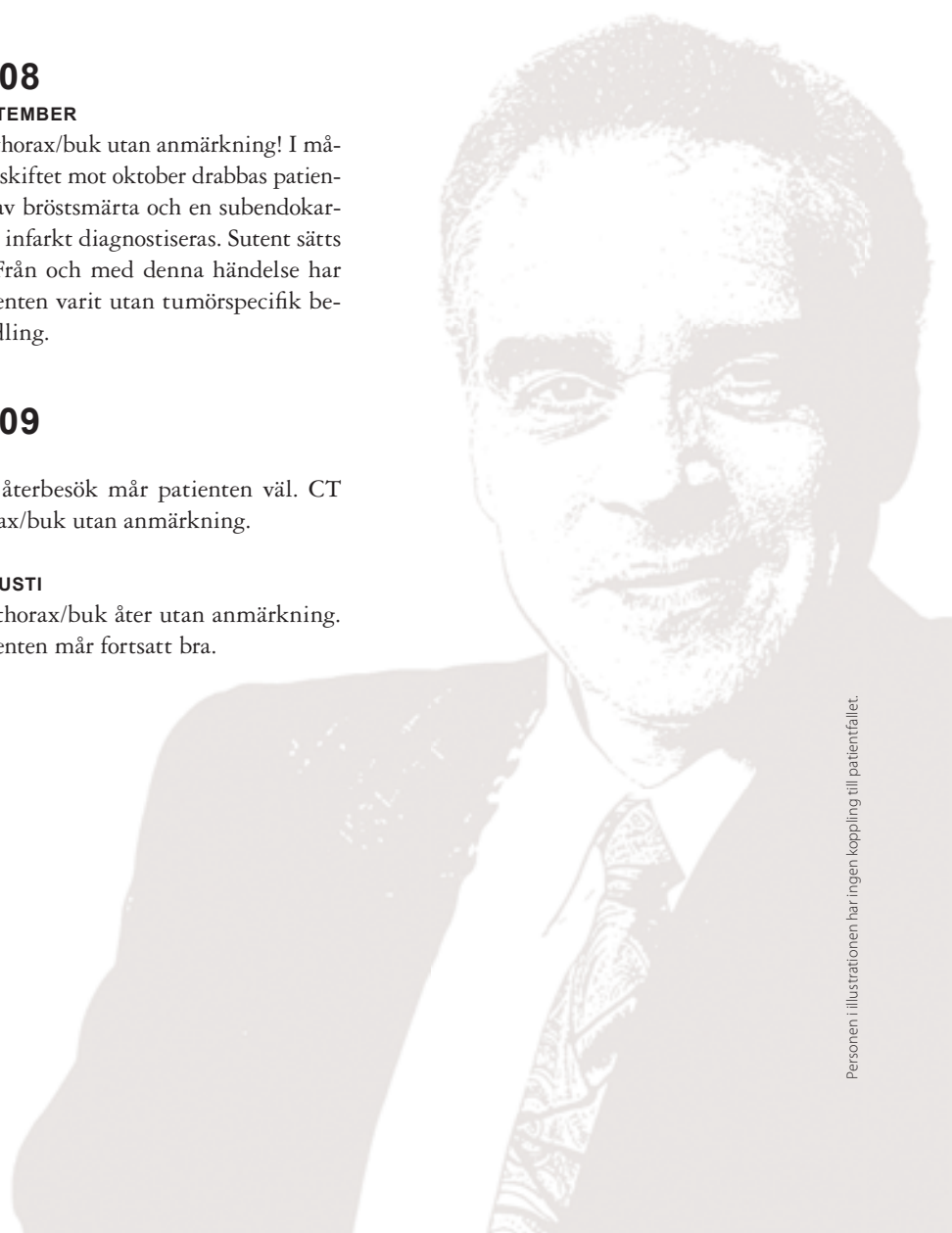
AUGUSTI

CT thorax/buk åter utan anmärkning. Patienten mår fortsatt bra.

2010

JANUARI

Fortsatt komplett remission vid CT thorax/buk.



Personen i illustrationen har ingen koppling till patientfallet.

Fall 5. Polsk man, född 1943. Opererad för koloncancer för 40 år sedan, recidivfri och friskförklarad. Medicinerar för hypertoni, obehandlad lindrig diabetes mellitus.

2007

TIDIG VÅR

Söker vid sjukhus i hemlandet för smärtor i höger fot, som patienten haft i ett halvårs tid. Röntgen visar destruktion av metatarsale I, varvid man utför biopsi. PAD visar att det rör sig om cancer, troligen en njurcancermetastas.

När patienten återvänder till Sverige, startas vidare utredning. CT thorax, buk, bäcken visar en 10 x 8 x 7 cm stor tumör i nedre delen av höger njure. Dessutom påvisas förstorad binjure på höger sida, en kontrastuppladdande förändring i vänster binjure samt patologiskt förstorade retroperitoneala lymfkörtlar och multipla lätt förstorade lymfkörtlar paraaortalt.

MAJ

Behandlas primärt med strålbehandling mot metatarsalbensmetastasen och genomgår kort tid därefter nefrektomi och adrenalectomi på höger sida. PAD: Klarcellig njurcancer, Fuhrman grad 3. Inväxt i njurvenen, delvis mural tumörväxt. Riklig tumörväxt i binjuren.

JULI

Patienten beger sig efter en kort konvalescens ånyo till Polen, där behandling med Sutent påbörjas (50 mg i 4/2-schema). På grund av smärtor ges ytterligare strålbehandling mot skelettmetastasen.

SEPTEMBER

Första utvärderande CT efter behandlingsstart med Sutent visar regress av retroperitoneala lymfkörtlar, lätt stor-

leksregress av förändringen i vänster binjure och stationära förhållanden i de paraaortala lymfkörtlarna. Fortsatt behandling med Sutent, oförändrad dos.

DECEMBER

Ny CT buk visar stationära förhållanden.

2008

FEBRUARI

Röntgen av höger fot visar callusbildning i området för skelettmetastasen (metatarsale I).

APRIL

CT buk visar åter status quo. Fortsätter fulldos Sutent.

OKTOBER

CT buk oförändrad.

NOVEMBER

CT-PET-undersökning utförs för att utesluta tumörspridning. Inget FDG-upptag observeras i vare sig thorax, buk eller bäcken. Detta tolkas som att patienten är i komplett remission, varvid Sutent-dosen reduceras. Man ger nu 25 mg i kontinuerlig dos som underhållsbehandling.

2009

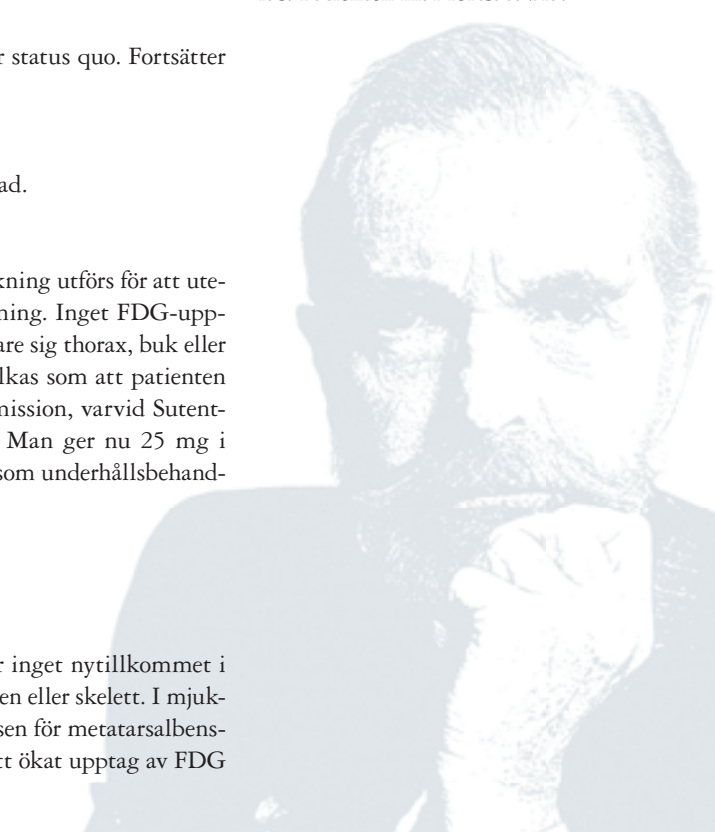
MARS

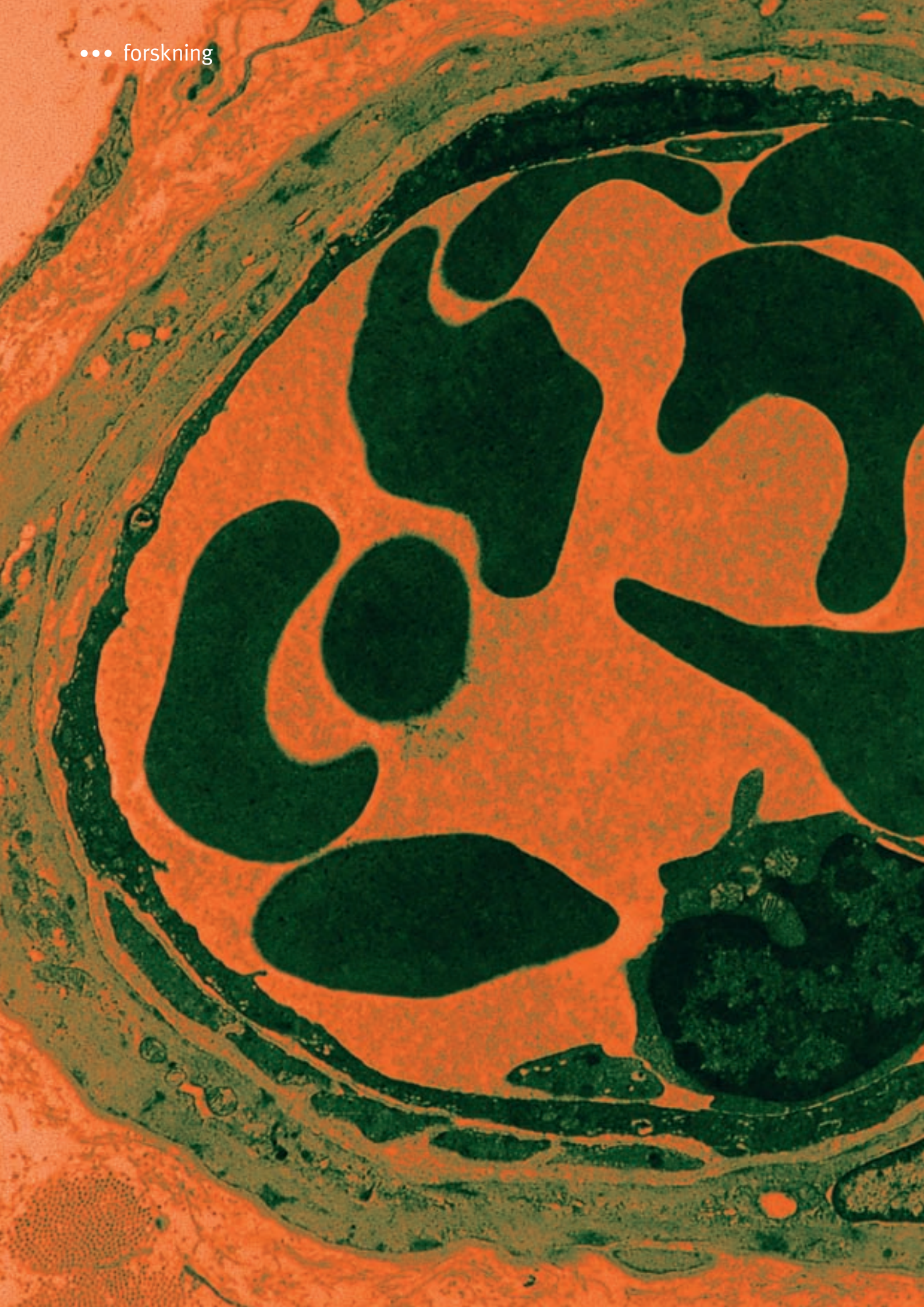
Ny CT-PET visar inget nyttillkommet i thorax, buk, bäcken eller skelett. I mjukdelarna runt platsen för metatarsalbensmetastasen ses lätt ökat upptag av FDG

och ny slätröntgen utförs. Inget metastassuspekt, upptaget förklaras av benpåbyggnad. Patienten fortsätter sin behandling med Sutent 25 mg x 1. Vidare uppföljning med CT buk och röntgen av höger fot efter sommaren fortsatt ua.

NOVEMBER

Ny CT-undersökning i november visar storleksprogress av en liten, tidigare cirka 12 mm stor förändring dorsalt om vena cava inferior i höjd med konfluens för vänster njurven som nu har ökat i storlek till 18 mm. Ny CT-PET planeras. Patienten mår fortsatt bra.







HRG – en kroppsegen hämmare av blodkärlsnybildning

En cancer behöver bilda nya blodkärl för att klara sin snabbt växande cellmassas syre- och näringsförsörjning. Därför har flera nya cancerläkemedel funktionen att hämma blodkärlstillväxt. Eftersom dessa läkemedel också påverkar friska kärl finns det ett behov av nya läkemedel som specifikt riktar sig mot tumörkärl. Av denna anledning har docent **Anna-Karin Olsson**, Biomedicinskt centrum i Uppsala, och hennes forskargrupp studerat hur en kroppsegen hämmare av blodkärlsnybildning, HRG (histidinrikt glykoprotein), fungerar. Deras fynd kan i förlängningen bidra till utvecklingen av nya, effektivare läkemedel som förhindrar oönskad blodkärlsnybildning vid sjukdomstillstånd, utan att påverka de friska kärlen.

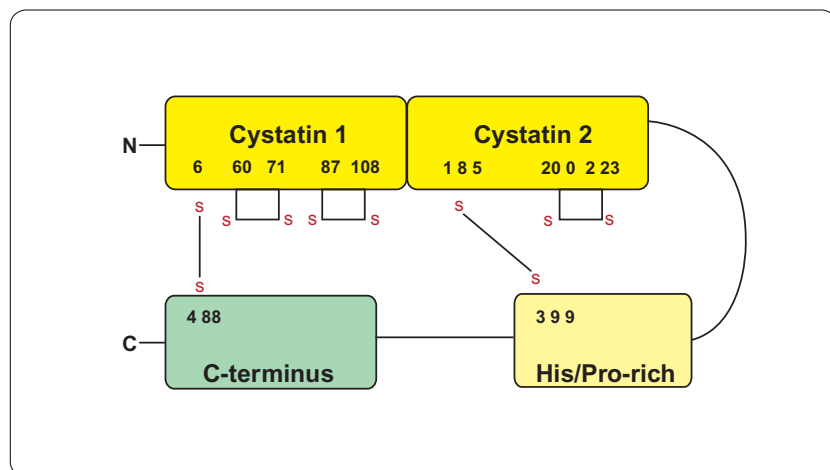
Trots de framsteg som gjorts inom cancerforskningen det senaste decenniet är behovet av nya effektiva behandlingsmetoder fortfarande stort. En av de nya strategier som introducerats inom cancerterapi de senaste åren är att angripa tumörens blodkärl. Nybildning av blodkärl – angiogenes – sker normalt under fosterutvecklingen och vid sårsläkning. Denna nybildning regleras strikt av positivt och negativt verkande molekyler. Ibland störs balansen och det finns sjukdomstillstånd som karakteriseras av för mycket eller för lite blodkärlsnybildning.

Cancer är ett exempel på en sjukdom som karakteriseras av överdriven angiogenes. Den snabbt växande cellmassan behöver bilda nya blodkärl för att klara syre- och näringsförsörjningen¹. Utan

blodkärl kan inte tumören växa sig större än 1–2 kubikmillimeter. Att kunna hämma blodkärlsnybildning är därför av kliniskt intresse och det finns i dagsläget fem godkända läkemedel med denna funktion. Dessa fungerar alla genom att förhindra effekten av "vascular endothelial growth factor" (VEGF) och dess receptor, en positiv reglerare av blodkärlsnybildning².

Liksom med många andra cancerläkemedel uppstår det tyvärr resistens vid behandling, det vill säga tumören hittar andra vägar till överlevnad när en väg stängs av. En annan utmaning som måste hanteras vid behandling som förhindrar VEGF/VEGF-receptorns (VEGFR) funktion är att denna signalväg behövs för alla kroppens kärl – inte bara för tumörkärl. Anti-VEGF/VEGFR-behand-

HISTIDINRIKT GLYKOPROTEIN, HRG



Figur 1. Schematisk bild av histidinrikt glykoprotein (HRG). Olsson et al, Cancer Res, 64: 599-605, 2004.

ling är alltså inte utan biverkningar. De flesta kan dock hanteras, som exempelvis högt blodtryck, proteinuri och försämrad sårhäkning, men det förekommer allvarligare biverkningar, som perforation av magsäck och tarmar.

Det vore därför önskvärt att hitta mer selektiva läkemedel som riktar sig specifikt mot de "sjuka" kärlen, det vill säga tumörkärlen. För detta krävs mer kunskap om hur och vilka molekyler som reglerar tumörkärl, positivt och negativt, i kroppen.

HEPARINBINDANDE PLASMAPROTEIN

Vi har tittat närmare på funktionen hos en kroppsegen hämmare av blodkärlsnybildning, histidinrikt glykoprotein (HRG). HRG hämmar angiogenes och tumörtillväxt hos möss^{3,4,5}. HRG är ett 75 kDa (kilodalton) stort heparinbindande plasmaprotein som produceras av levern. Strukturellt kan HRG delas in i tre delar; den aminoterminala (N-terminala), den centrala och den karboxyterminala (C-terminala) delen (figur 1).

Den aminoterminala delen innehåller två cystatinlika (cystein proteas inhibitor) domäner, som klassificerar HRG som en medlem i cystatinsuperfamiljen tillsammans med till exempel kininogen och fetuin. Den centrala delen av HRG består av en histidin- och prolinrik (His/Pro-rik) domän med ett antal upprepningar av aminosyrasekvensen GHHPH.

HRG är involverad i ett stort antal interaktioner och binder till exempel he-

paransulfat, plaminogen, fibrinogen, immunoglobuliner och tvåvärdade katjoner⁶. Dess biologiska funktion har varit oklar, men HRG har föreslagits reglera koagulation, samt bildning och undanröjning av immunkomplex. Inaktivering av HRG-genen i möss leder till ökad koagulation och fibrinolytisk aktivitet⁷.

HRG är känslig för proteolytisk nedbrytning och i preparationer av renat HRG återfinns alltid ett specifikt mönster av nedbrytningsprodukter. In vitro-experiment har visat att den del av HRG som förmedlar den antiangiogena (blodkärlshämmande) effekten är den centrala histidin- och prolinrika delen av pro-

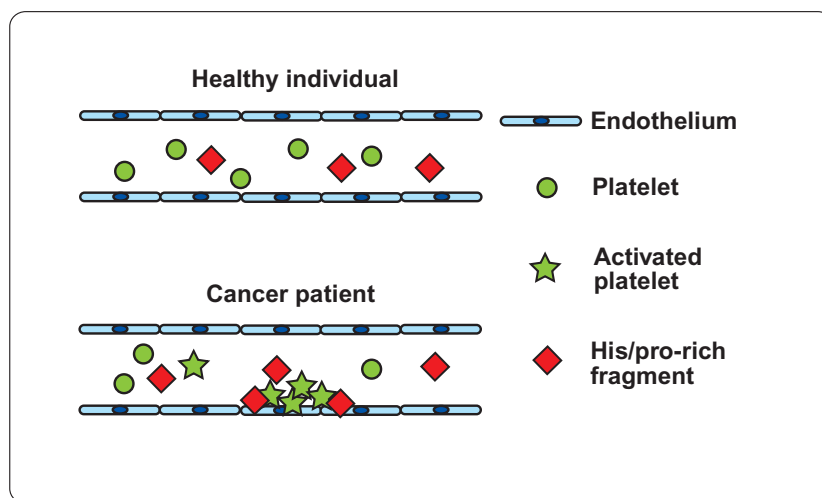
teinet^{4,8,9}. För att den His/Pro-rika domänen ska fungera som en blodkärlshämmande behöver den klyvas ut från full-längdsproteinet³. Vi har nyligen visat att ett fragment från den His/Pro-rika domänen av HRG existerar in vivo i human vävnad, vilket stärker dess roll som en kroppsegen reglerare av blodkärlsnybildning¹⁰.

För att HRG-fragmentet ska fungera som en angiogeneshämmare måste det binda direkt till endotelcellerna, som bygger upp blodkärlen. HRG binder till heparansulfat på endotelcellernas yta och för att denna interaktion ska kunna ske behövs zink⁹. När det His/Pro-rika HRG-fragmentet binder till endotelcellerna störs deras förmåga att bilda korrekta fokala adhesions, det vill säga kontaktytor med underlaget. Vi vet att några av de molekyler som är viktiga för att cellen ska kunna bilda fokala adhesions påverkas av HRG; till exempel focal adhesion kinase (FAK), integrin-linked kinase (ILK), alfa-aktinin och paxillin⁴.

HRG BINDER TILL TUMÖRKÄRL

I en studie som nyligen publicerades i tidskriften Molecular Cancer Research¹⁰ har vi analyserat ett stort antal vävnadsprover från människa och sett att HRG-fragmentet binder till blodkärl hos personer med cancer, men inte till kärl hos friska personer. Vi upptäckte också att HRG-fragmentet binder till kärlväggen

HRG-FRAGMENTETS BINDNING TILL TUMÖRKÄRL



Figur 2. I närvaro av aktiverade trombocyter kan det His/Pro-rika HRG-fragmentet binda till tumörkärlen och fungera som en hämmare av blodkärlsnybildning. Thulin et al, Mol Cancer Res, 7: 1792-1802, 2009.

i närvaro av trombocyter, en sorts blodceller som är involverade i att förhindra blödning vid skada.

Vi kan visa att anledningen till denna co-lokalisation är att aktiverade trombocyter utsöndrar molekyler som gör det möjligt för HRG-fragmentet att binda till endotelceller. En av de faktorer som frisätts från aktiverade trombocyter är zink, som vi alltså vet är nödvändigt för att HRG-fragmentet ska kunna binda endotelcellerna och fungera som en blodkärleshämmare. Detta är intressant eftersom cancerpatienter ofta uppvisar förhöjd aktivering av trombocyter och har

bilda nya blodkärl för att klara sin syre- och näringsförsörjning. Hos möss som saknar HRG är den angiogena switchen förhöjd, det vill säga fler tidiga tumörer i de Langerhanska öarna har slagit på programmet för blodkärlsnybildning. Dessa resultat stödjer slutsatsen att en negativ reglerare av tumörangiogenes saknas.

Vår studie beskriver en helt ny mekanism som förklarar hur en kroppsegen hämmare av blodkärlsnybildning fungerar. Vi visar hur specificitet för tumörkärlet hos en kroppsegen blodkärleshämmare kan åstadkommas. Denna kunskap

"Vår studie beskriver en helt ny mekanism som förklarar hur en kroppsegen hämmare av blodkärlsnybildning fungerar."

problem med trombos ("blodproppar"). Denna ökade trombocyttaktivering skapar en "mikromiljö" där HRG-fragmentet kan fungera som en blodkärleshämmare (figur 2).

Det beskrivna fyndet återspeglar sannolikt en värd-respons där kroppen strävar efter att motverka angiogenes vid sjukdomstillstånd som cancer. Till stöd för denna slutsats har vi data från möss som saknar HRG, så kallade knockout-möss. HRG-knockoutmöss är friska och fertila, men har en koagulationsdefekt.

Vi har korsat möss som saknar HRG med en annan transgen musstam (Rip1-Tag2) som utvecklar insulinom. Rip1-Tag2-musen uttrycker den virala onkogenen "SV40 stora T antigen" i de insulinproducerande cellerna i bukspottkörteln, de så kallade Langerhanska öarna. Denna tumörmodell anses efterlikna en human tumörs utveckling genom olika förstadier, betydligt bättre än konventionella subkutana injektionsmodeller i mus.

Ett av dessa förstadier i tumörutvecklingen kallas "den angiogena switchen" och är det stadium då en tumör börjar

kan i förlängningen bidra till utvecklingen av nya, effektivare läkemedel som förhindrar oönskad blodkärlsnybildning vid sjukdomstillstånd, utan att påverka de friska kärlen.

Referenser

1. Carmeliet, P. Angiogenesis in health and disease. *Nat Med*, 9: 653-660, 2003.
2. Olsson, A. K., Dimberg, A., Kreuger, J., and Claesson-Welsh, L. VEGF receptor signalling - in control of vascular function. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 7: 359-371, 2006.
3. Olsson, A. K., Larsson, H., Dixelius, J., Johansson, I., Lee, C., Oellig, C., Björk, I., and Claesson-Welsh, L. A fragment of histidine-rich glycoprotein is a potent inhibitor of tumor vascularization. *Cancer Res*, 64: 599-605, 2004.
4. Dixelius, J., Olsson, A. K., Thulin, Å., Lee, C., Johansson, I., and Claesson-Welsh, L. Minimal active domain and mechanism of action of the angiogenesis inhibitor histidine-rich glycoprotein. *Cancer Res*, 66: 2089-2097, 2006.

5. Donate, F., Juarez, J. C., Guan, X., Shipulina, N. V., Plunkett, M. L., Tel-Tsur, Z., Shaw, D. E., Morgan, W. T., and Mazar, A. P. Peptides derived from the histidine-proline domain of the histidine-proline-rich glycoprotein bind to tropomyosin and have antiangiogenic and antitumor activities. *Cancer Res*, 64: 5812-5817, 2004.

6. Jones, A. L., Hulett, M. D., and Parish, C. R. Histidine-rich glycoprotein: A novel adaptor protein in plasma that modulates the immune, vascular and coagulation systems. *Immunol Cell Biol*, 83: 106-118, 2005.

7. Tsuchida-Straeten, N., Ensslen, S., Schaffer, C., Woltje, M., Denecke, B., Moser, M., Graber, S., Wakabayashi, S., Koide, T., and Jähnen-Dechent, W. Enhanced blood coagulation and fibrinolysis in mice lacking histidine-rich glycoprotein (HRG). *J Thromb Haemost*, 3: 865-872, 2005.

8. Juarez, J. C., Guan, X., Shipulina, N. V., Plunkett, M. L., Parry, G. C., Shaw, D. E., Zhang, J. C., Rabbani, S. A., McCrae, K. R., Mazar, A. P., Morgan, W. T., and Donate, F. Histidine-proline-rich glycoprotein has potent antiangiogenic activity mediated through the histidine-proline-rich domain. *Cancer Res*, 62: 5344-5350, 2002.

9. Vanwildemeersch, M., Olsson, A. K., Gottfridsson, E., Claesson-Welsh, L., Lindahl, U., and Spillmann, D. The anti-angiogenic His/Pro-rich fragment of histidine-rich glycoprotein binds to endothelial cell heparan sulfate in a Zn²⁺-dependent manner. *J Biol Chem*, 281: 10298-10304, 2006.

10. Thulin, A., Ringvall, M., Dimberg, A., Kähed, K., Vaisanen, T., Vaisanen, M. R., Hammad, O., Wang, J., Bjerkvig, R., Nilsson, B., Pihlajaniemi, T., Akerud, H., Pietras, K., Jähnen-Dechent, W., Siegbahn, A., and Olsson, A. K. Activated platelets provide a functional microenvironment for the antiangiogenic fragment of histidine-rich glycoprotein. *Mol Cancer Res*, 7: 1792-1802, 2009.



••• bröstcancer



Bröstcancerbehandling genom historien

FRÅN RADIKAL MASTEKTOMI TILL MULTIDISCIPLINÄRT OMHÄNDERTAGANDE

Utvecklingen av hur patienter med bröstcancer behandlas har gått från radikal mastektomi enligt Halsted på 1800-talet till multidisciplinär handläggning med ständiga förbättringar genom internationella konferenser. Här tecknar professor **Arne Wallgren**, Sahlgrenska universitetssjukhuset, en historik som tar vägen från kirurgi över radiologi till dagens multidisciplinära syn.

Den klassiska radikala mastektomin som introducerades av William S Halsted på 1890-talet, levde kvar som standardbehandling långt efter det att det fanns rätt övertygande bevis mot dess förträfflighet. Radikal mastektomi innebär att hela bröstet tas bort tillsammans med axillinnehållet genom att också offra bröstmusklerna. Det ansågs att sjukdomen spreds kontinuerligt via lymfbanor och att det därför var viktigt att skära bort sjukdomen bortom dess yttersta utposter.

Bröstcancersjukdomen betraktades då som en i huvudsak kirurgisk sjukdom. Först sedan randomiserade studier på 1970- och 80-talen visat att variationer av den lokala behandlingen inte föreföll förändra överlevnaden och att adjuvant behandling med endokrina metoder och cytostatika förbättrade överlevnaden, tvingades även de mest hängivna halstedianerna kapitulera.

Makten över sjukdomen gick då över från kirurgerna till medicinska onkolo-

ger. Men även det nya paradigmet – bröstcancer som en från starten systemisk sjukdom – har fått ge vika för att sjukdomen är att betrakta inte som en utan som ett spektrum av sjukdomar med olika biologi, som kräver olika behandlingar. Multidisciplinär handläggning av bröstcancer redan från diagnosen har därför blivit väsentlig för att kunna erbjuda optimal behandling.

HALSTEDS RADIKALA MASTEKTOMI

William S Halsted (1852–1922) blev 1889 den förste chefskirurgen vid det nystartade Johns Hopkinssjukhuset i Baltimore. Han moderniserade operationstekniken och skapade ett träningsprogram för blivande kirurger. Hans elever byggde upp liknande program vid sina kliniker, vilket ledde till en kaskad av kirurger i USA som alla utbildats i Halsteds anda. Detta var troligen skälet till att hans sätt att operera kom att få så snabb spridning.

För oss är det för den radikala mastektomin Halsted har blivit känd. Han be-

skrev operationen och de tidiga resultaten i ett föredrag och i en artikel 1894 benämnd "The results of operations for cure of cancer of the breast". Operationen innebar att bröstet och axillinnehållet borttogs "en bloc" genom att bröstmusklerna och senare även de supraklavikulära körtlarna avlägsnades.

Tidigare ansåg man att man inte kunde bota bröstcancer. Det började dock komma rapporter om bot av enskilda patienter, även om Halsted fann en förfärande hög frekvens av lokala återfall. Uppföljningen av de första 50 patienterna, varav 48 kunde spåras, visade att tre fick lokala recidiv och åtta fick recidiv nära men inte i operationsområdet. Jag har gjort en överlevnadskurva enligt Kaplan-Meier, som visar att ingen av patienterna överlevde fyra år! Men Halsted presenterade ingen sådan kurva och kände nog inte till tekniken.

För honom var det lilla antalet lokala återfall en framgång. Alla patienterna hade tumörväxt i armhålan och många hade mycket stora, ulcererade, fixerade

eller smärtande tumörer. År 1907 publicerade Halsted en genomgång av 232 patienter som hade minst tre års uppföljning. Han hade nu lyckats övertyga om att det var möjligt att bota bröstcancer eftersom en fjärdedel av patienterna var körtelnegativa och bland dem levde 80 procent symptomfria efter tre år.

Däremot var bara 16 procent symptomfria om det fanns metastaser i lymfkörtlar. Här redovisar han sin föreställning om spridning genom kontinuerlig växt i lymfbanor längs fascior. På detta sätt skulle även organ som levern nås.

År 1895 upptäckte Röntgen de strålar som fick hans namn. Redan året därpå rapporterades att patienter med avancerad bröstcancer hade behandlats. Upp-täckten av radioaktivitet (1896) och radium (1898) ledde till att ytterligare en potentiell metod för lokal behandling av bröstcancer kunde utvecklas.

Den skotske kirurgen George Beatson genomförde 1895 den första ooforektomin (avlägsnande av en eller båda äggstockarna) och kunde året därpå rapportera regress av bröstcancer. Först på 1940- och 1950-talen tillkom additiva behandlingsmöjligheter (östroger, androgen) liksom borttagande av binjurar eller hypofys.

MINDRE STYMPANDE INGREPP

Under det första halvsekle dominerade den Halstedska radikala mastektomin i USA medan mindre stympande ingrepp tidigt provades i Europa.

En Londonkirurg, Geoffrey Keynes vid St Bartholomew's Hospital, började redan 1922 behandla patienter med avancerad bröstcancer med radiumnålar. Resultaten var så framgångsrika att han bedömde att det var berättigat att behandla tidigare stadier. Han inplanterade radiumnålar i hela bröstet, axillen, fossa supraclavicularis liksom i de fyra övre revbensmellanrummen. Hans behandlingsattityd var således inte mindre radikal än Halsteds.

Vid stora tumörer uppstod dock ofta lokala återfall. Han ansåg att dosen i dessa fall var otillräcklig och beslöt att operativt avlägsna tumören eller hela bröstet före radiumbehandlingen. Metoden var ringa stympande eller funktionsnedsättande.

Kirurger som var hängivna den klassiska radikala mastektomin var emellertid inte imponerade. Keynes skrev i sin

självbiografi: "En 30 år gammal dogm dör svårligen och jag betraktades med yttersta ogillande och huvudskakningar av de äldre kirurgerna vid mitt eget sjukhus."



"Multidisciplinär handläggning av bröstcancer redan från diagnosen har blivit väsentlig för att kunna erbjuda optimal behandling."

Geoffrey Keynes ifrågasatte hypotesen om kontinuerlig tumörväxt genom lymfbanor på fascieytor. Vid hans sjukhus hade arbeten med kontrastundersökningar av lymfbanor gjorts, som inte visade några lymfplexa på fasciorna. Lymfan i bröstet dränerades runt muskelkanalen till axillen. Mellan bröstcancer och lymfkörtelmetastaser såg man normala lymfbanor och han drog slutsatsen att cancercellerna passerade dessa utan att växa där.

En genomgång av alla patienter som behandlats under 1930-talet vid det sjukhus där Geoffrey Keynes var verksam redovisades 1953. Beroende på kirurgen användes "enkel kirurgi", radikal mastektomi och modifierad mastektomi, med och utan radioterapi. Slutsatsen var att överlevnaden var anmärkningsvärt likartad efter alla behandlingsmetoder och det "måste erkännas att alla metoderna kan ha varit lika ineffektiva att förlänga överlevnaden".

Två radioterapeuter, Sakari Mustakallio i Helsingfors och Robert McWhirter i Edinburgh, visade i var sin genomgång

att 80 procent av körtelnegativa kvinnor levde symptomfria fem år efter radikal operation men bara 10 procent av dem med metastaser. Eftersom flertalet av dem som avled inte hade haft lokala recidiv misstänkte man att spridningen skett före eller senast vid operationen, som kanske snarare kunde ha ökat risken för spridning.

Mustakallio förordade därför tumör-extirpation med efterföljande strålbehandling som standardbehandling. McWhirter beslöt att använda enkel mastektomi med strålbehandling av axillen. Han redovisade 1948 resultat som talade för minst lika bra femårsöverlevnad som efter radikal mastektomi. Detta var så övertygande att hans behandlingsmetod kom att användas inte bara i Storbritannien utan även i många andra länder.

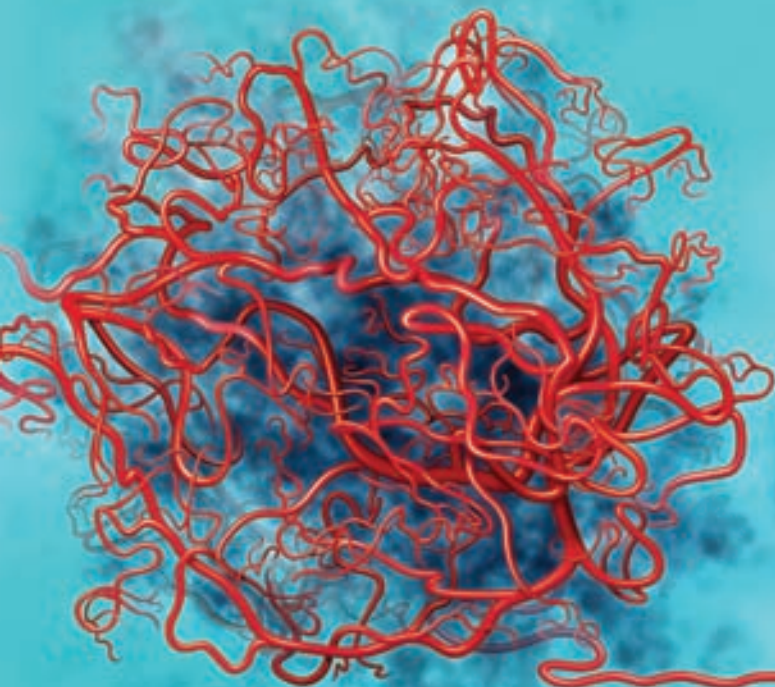
Kirurgen David Patey modifierade på 1930-talet den radikala mastektomin genom att spara bröstmuskeln. Richard Handley vid Middlesex Hospital undersökte metastasering till de parasternala körtlarna. Han fann i omkring 40 procent av fallen med axillära metastaser också parasternala metastaser, som inte opererades bort vid den radikala mastektomin. Han övergick därför till Pateys modifikation av mastektomin. Vid parasternala metastaser hänvisade han till strålbehandling.

ETT NYTT PARADIGM TAR FORM

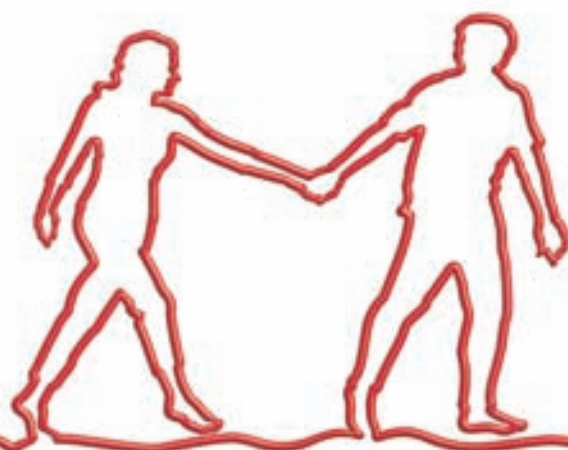
Även i USA började kring 1950 opponenter till den radikala mastektomin framträda. En av de mest framträdande var George Crile Jr, kirurg i Cleveland, Ohio. Han gjorde sin sista radikala mastektomi 1954 efter rapporten om de nedslående och likvärdiga resultaten oavsett operationstyp. Crile trodde också att intakta lymfkörtlar skulle ha skyddande funktion.

Han vände sig ofta direkt till amerikanska kvinnor genom medierna, vilket inte uppskattades av hans kirurgiska kollegor. Vare sig de fundamentalistiska Halstedianerna eller deras opponenter ville utsätta sin behandlingsfilosofi för prövning i kontrollerade studier. Man menade att randomisera vore som att "Spela rysk roulette med patienternas liv. Man kan inte randomisera patienten till en underlägsen behandling bara för att visa att denna är undermålig."

Ta kontroll över angiogenesen



NYHET!
Kontraindikationen "obehandlade
CNS-metastaser" är nu borttagen



Låt livet ta plats

Specifik VEGF-hämning med Avastin

Godkänt som kombinationsbehandling
i första linjen vid metastaserad: kolorektalcancer,
lungcancer, bröstcancer och njurcancer.

Avastin® (bevacizumab)

Indikationer: Som första linjens behandling av patienter med metastaserad:
Kolorektalcancer – Avastin i kombination med fluoropyrimidin-baserad kemoterapi.
Bröstcancer – Avastin i kombination med paklitaxel eller docetaxel.

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

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

Dosering: 5, 7.5, 10 eller 15 mg/kg i.v. var 2–3:e vecka beroende på indikation.

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

Varningar och försiktighet: GI-perforation, fistlar, sårsläkning, hypertension,
proteinuri, tromboemboli, blödning.

Kontraindikation: Graviditet.

För pris och mer information: www.fass.se.

Produktresumé uppdaterad 2009-07-23. (L01XC07, R, EF).

AVASTIN®
bevacizumab
Leading angiogenesis
inhibition

Roche AB, Tel 08-726 12 00, www.roche.se

De första prospektiva randomiserade studierna vid bröstcancer startades 1948 av Ralston Paterson vid Christie Hospital i Manchester. De gällde strålkastration och postoperativ strålbehandling efter radikal mastektomi. Enkel mastektomi med strålbehandling enligt McWhirter jämfördes i Köpenhamn mot utvidgad radikal mastektomi och i Cambridge mot radikal mastektomi med strålbehandling.

Inga av dessa studier visade några säkra statistiskt signifikanta överlevnadsskillnader. Postoperativ strålbehandling reducerade lokalrecidivfrekvensen och kastration minskade återfallsrisken. Dessa studier var knappast adekvata med dagens mått mätt. Överlevnadsskillnader kunde inte heller visas i en internationell studie där radikal mastektomi jämfördes med radikal mastektomi med dissektion av parasternala körtlar.

I USA hade 1958 NSABP (National surgical adjuvant breast project) inletts sin verksamhet och man studerade under 1950- och 60-talen perioperativ cytostatika, adjuvant kastration och postoperativ strålbehandling vid radikal mastektomi utan att påvisa överlevnadsnytta.

Bernhard Fisher, kirurg från Pittsburgh, Pennsylvania, kom starkt att bidra till att det paradigmet om bröstcancers kontinuerliga spridning som var grunden för "halstedianismen" skulle ändras radikalt. Han visade att den kontinuerliga spridningen inom lymfsystemet var falsk och att det fanns rikliga förbindelser mellan lymfsystemet och blodkärllsystemet.

Han ansåg att bröstcancer (ofta) var en redan tidigt i förloppet spridd sjukdom, varför variationer i lokal behandling inte borde ha särskilt stor betydelse.

Bernhard Fisher blev 1967 ordförande för NSABP. Åren 1971 till 1974 insamlades nästan 1 800 patienter i en studie där radikal mastektomi jämfördes med enkel ablatio med eller utan radioterapi. Michael Baum i London ledde en grupp som på 2 800 patienter undersökte behovet av strålbehandling efter enkel mastektomi (utan axillutrymning). Inga av dessa stora studier påvisade någon nämnvärd överlevnadsskillnad mellan grupperna.

Bröstbevarande behandling för att bespara kvinnan bröstförlusten hade praktiserats av flera kirurger och radio-terapeuter. Umberto Veronesi i Milano startade 1973 en studie där kvinnor med kliniskt negativ axill och tumörer mindre än två cm randomiserades till radikal mastektomi eller ett bröstbevarande ingrepp och axillutrymning följt av strålbehandling mot bröstet. Studien rapporterades först 1980 och då förelåg inga skillnader i återfall eller dödlighet.



"Man hoppades att nya cytostatikakombinationer och dosintensiva behandlingar skulle bota fler patienter, men de har endast lett till tämligen marginella vinster."

Till samma resultat kom man i en NSABP-studie där radikal mastektomi jämfördes med tumörexcision med eller utan strålbehandling om tumörerna var mindre än fyra cm. Utan strålbehandling var återfallsrisken i bröstet hög.

ADJUVANT MEDICINSK BEHANDLING

Hypotesen att variationer i lokal behandling av bröstcancer inte skulle påverka överlevnaden hade genom dessa förhållandevis stora studier fått ett starkt stöd. I lämpliga fall blev resektion av tumören standardbehandling, oftast med strålbehandling. Axillutrymning förblev standard därför att den prognostiska informationen från axillkörtlarna var viktig för att vägleda användning av den

andra nyheten under perioden, nämligen adjuvant medicinsk behandling.

NSABP, liksom Milanogruppen, studerade effekten av adjuvant långtidscy-tostatika bland kvinnor med lymfkörtel-positiv bröstcancer. Man använde melfalan (l-PAM, l-fenylalanin mustard) peroralt under två års tid respektive CMF-behandling (cyklofosfamid, metotrexat och fluorouracil) under ett års tid. Båda studierna visade att cytostatikabehandlingen minskade återfall men utan säker reduktion av dödligheten.

Två viktiga upptäckter gjordes med betydelse för endokrin behandling av bröstcancer. Den ena var påvisandet av östrogenreceptorer vid hormonellt behandlingsbar bröstcancer. Den andra var antiöstrogenet tamoxifen, som hade liknande effekter på tumörerna som östrogen, men med avsevärt mindre biverkningar. Förutsatt positiv effekt skulle tamoxifen kunna vara lämpligt som adjuvant terapi. Flera randomiserade studier inleddes under andra halvan av 1970-talet och de första resultaten 1985 visade att tamoxifen under två år inte bara reducerade återfall utan även dödligheten.

I början av 1980-talet var det oklart om adjuvant medicinsk behandling verkligen reducerade mortaliteten. Många studier hade påvisat förbättrad sjukdomsfri överlevnad men med ingen eller begränsad påverkan på mortaliteten. Adjuvant behandling skall i första hand förbättra överlevnad mer än motsvarande behandling vid recidiv eller metastaser för att motivera behandling av alla.

Richard Peto, statistiker från Oxford, introducerade metaanalys som ett effektivt verktyg för att minimera statistisk osäkerhet. Detta förutsätter att man får tillgång till alla relevanta studier, publicerade och opublicerade. Vid ett möte 1985 kunde Peto visa otvetydiga överlevnadsvinster med adjuvant cytostatika- och tamoxifenbehandling. Genom denna teknik kunde således investerade resurser i kontrollerade studier som var överoptimistiskt små tillgodogöras.

Petos grupp har arrangerat möten med prövare vart femte år och har lämnat uppdaterade rapporter över olika typer av primär och adjuvant behandling vid bröstcancer. Man har visat att överlevnadsnyttan är långvarig och kvarstår

Behandla cytostatika- inducerad anemi!



Aranesp® har studerats i stor omfattning och är kliniskt väl beprövat

- Över 12.000 patienter involverade i kliniska onkologiska och hematologiska studier¹
- Aranesp har en väletablerad säkerhetsprofil med över 3 miljoner behandlade cancerpatienter¹
- Amgen stöder över 35 studier inom onkologi och anemi-behandling¹
- Aranesp innebar en klinisk signifikant förbättring av livskvaliteten hos patienter med kemoterapiinducerad anemi.²
- Aranesp® Q3W och QW ger ett uthålligt Hb-svar hos cancerpatienter med kemoterapiinducerad, symtomgivande anemi.^{2,3}
- En poolad analys av patientdata på individnivå från alla randomiserade, placebokontrollerade Aranesp®-studier på patienter med cytostatika-inducerad anemi, bekräftar att det är säkert att behandla dessa patienter inom godkänd indikation⁴

Unikt

Aranesp® – unik struktur ger långverkande effekt⁵

Ökat antal kolhydratkedjor och sialinsyror innebär en:

- Ökad biologisk aktivitet
- Förlängd halveringstid

Effektivt

Aranesp® höjer Hb-värdet i enlighet med EU:s riktlinjer för indikation och dosering³

Skräddarsytt

Aranesp® möjliggör skräddarsydd behandling⁶

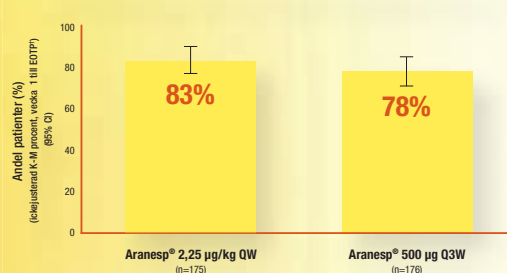
Aranesp® vs r-HuEPO⁵



Aranesp®



Andel patienter med baseline Hb <100 g/l som uppnådde Hb ≥100 g/l³



- En injektion var 3:e vecka **eller** en injektion varje vecka^{2,6}
- Synkront **eller** asynkront med kemoterapi⁷
- Förfylld injektionspenna **eller** förfylld spruta⁶

Aranesp® (darbepoetin alfa) R_{xs}.

Indikationer: Behandling av symtomgivande anemi hos vuxna cancerpatienter med icke-myeloida maligniteter som behandlas med kemoterapi.

Förfyllda sprutor 10 - 500 µg samt förfyllda injektionspennor 20, 40, 60, 80, 100, 130, 150, 300 samt 500 µg.

För fullständig information vid förskrivning, produktresumé och aktuella priser, se www.fass.se och www.tv.se Datum för översyn av produktresumén: oktober 2009.

AMGEN
Oncology

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

1. Amgen Data on file
2. Canon J-L et al. J Natl Cancer Inst 2006;98:273-284
3. Vansteenkiste J et al. BMC Cancer 2009;9:311
4. Ludwig H, Crawford J, Österberg A, et al. J Clin Oncol. 2009;27:2838-47
5. Egrie JC, Browne JK. Br J Cancer. 2001;84(suppl 1):3-10
6. Aranesp® produktresumé (Amgen oktober 2009), www.fass.se
7. Glaspy J, Henry D, Patel R, et al. Eur J Cancer. 2005;41:1140-1149

 **Aranesp®**
(darbepoetin alfa)

i minst 15–20 år. Effekten av endokrin behandling med tamoxifen korrelerar till tumörens innehåll av östrogenreceptorer, som således är en behandlingsprediktor.

Fem års behandling leder till bättre resultat än cirka två års behandling. Kastration – kirurgisk, radiologisk eller medicinsk – leder också till överlevnadsförbättring bland premenopausala kvinnor. Effekten av cytostatikabehandling förbättras inte om behandlingstiden utsträcks utöver 4–6 månader. Polykemoterapi är signifikant bättre än monoterapi. Behandlingar med antracykliner tycks något bättre än om sådana inte ingår.

TIDIG DIAGNOS AV BRÖSTCANCER

Redan Halsted ansåg att bröstcancer bäst borde behandlas i tidiga stadier. När man med mjukdelsröntgen kunde visualisera små förändringar i bröstet startades i New York en studie där kvinnor erbjöds årlig läkar- och mammografundersökning, medan lika många var kontroller. År 1973 redovisades en överlevnadsvinst för dem som ingick i studieprogrammet. Det var oklart hur mycket mammografibidrog till resultatet.

I Sverige tog Socialstyrelsen initiativ till en studie i Östergötlands och Kopparbergs landsting. Denna visade 1985 överlevnadsvinst. Samma år kom Socialstyrelsens råd och anvisningar om mammografikontroll av alla kvinnor mellan 40 och 75 år.

År 1985 betraktades bröstcancer som en sjukdom som borde behandlas med minimal kirurgi. Strålbehandling kunde användas för att förhindra recidiv efter bröstbevarande kirurgi. Framtiden var medicinsk med i första hand kombinationscytostatika. Man hoppades att nya cytostatikakombinationer och dosintensiva behandlingar skulle bota fler patienter, men dessa har endast lett till tämligen marginella vinster.

Ett problem är att det inte finns prediktorer för cytostatikakänslighet. Det mest extrema utslaget för förhoppningar om stora framgångar var högdosbehandling som krävde benmärgs-/stamcellstöd. Bland annat en skandinavisk studie kunde visa att tillägg av högdosbehandling till tre standardkurer av cytostatika inte gav bättre recidivfrihet än

nio, visserligen dosmodifierade, kurer vid cancer med hög risk för återfall.

Endokrina behandlingsmetoder har stärkt sin ställning. Immunhistokemiska metoder har underlättat bestämning av hormonreceptorer. Tillkomst av LHRH-analoger (luteinizing hormone-releasing hormone) för "medicinsk" temporär kastration är viktiga tillskott, liksom aromatashämmarna.



"Den molekulärgenetiska forskningen har kunnat uppdelat bröstcancertumörer i subgrupper som överensstämmer med tumörer med histologiska eller immunhistokemiska markörer."

Sentinel node-biopsier Axillstatus är fortfarande den enskilt viktigaste prognostiska faktorn. Andelen kvinnor med axillmetastaser har minskat till under en tredjedel, vilket ledde till många "onödiga" utrymningar. Forskare vid John Wayne Cancer Center, St Monica, visade att man genom peroperativ injektion av färg eller isotop kunde identifiera portvaktsskörteln, som först mottar metastaser från bröstcancer. Metoden har fått snabbt genombrutt därför att man endast behöver axilloperera dem som har spridning till portvaktsskörteln.

Lokal behandling Danska och kanadensiska studier visade att postoperativ strålbehandling förbättrade överlevnaden bland kvinnor som opererats för bröstcancer och erhållit systemisk adjuvant behandling. Petos grupp har genomfört metaanalyser av patienter som ingått i studier där "mer" lokal behandling jämförts med mindre behandling. Med större antal händelser (recidiv och död) och längre uppföljning har man kunnat visa att begränsade lokala behandlingar som ger hög frekvens av lokala recidiv också ger sämre överlevnad än mer extensiv lokal behandling.

Syntes av paradigmen Det är uppenbart att det nya systemiska paradigmet inte förklarar allt. Att den lokala behandlingen skulle sakna betydelse förefaller inte korrekt. Påvisandet av en sekventiell spridning till axillens lymfkörtlar var också något oväntat. Sam Hellman har föreslagit en syntes av de två paradigmen, som han kallar spektrumteorin, det vill säga att bröstcancer är en heterogen sjukdom med ökande benägenhet att metastasera som funktion av tumörväxt och progression.

MOLEKYLÄRGENETISK FORSKNING

Den basala forskningen har avsevärt ökat kunskapen om cellernas funktioner och om cancer, vilket lett till flera fynd som skapat terapimöjligheter. Överuttryck av HER2 (human epithelial growth factor receptor 2) och upptäckten att en specifik humaniserad antikropp mot denna (trastuzumab) tillsammans med cytostatika ger remissioner vid avancerad sjukdom, men även som adjuvant behandling, är viktig. En liten grupp patienter kan identifieras för denna behandling för individualiserad terapi.

Det är mycket troligt att flera av de hypoteser som forskningen har väckt och som i vissa fall prövas inom studier också kommer att ge behandlingsarsenal en viktig tillskott.

Den molekulärgenetiska forskningen har kunnat uppdelat bröstcancertumörer med hänsyn till genuttryck i subgrupper som överensstämmer med tumörer med histologiska eller immunhistokemiska markörer.

Multigenarrays har redan prövats i kliniken och förefaller kunna ge prognostisk vägledning som skulle kunna bi-

dra till mer selektivt bruk av adjuvant cytostatika. Vid all profylaktisk behandling är det inte bara den genomsnittliga tumöreffekten som är viktig utan också de negativa verkningarna, i första hand för dem som inte får nytta av behandlingen. Därför är förbättrad möjlighet till prediktion av behandlingsnytta av yttersta vikt.

Med ökande antal patienter vars tumörer diagnosticeras allt tidigare kan man svårigen bedöma behandlingsframgångar genom överlevnadsanalyser, utan man måste undersöka förändringar av dödligheten i bröstcancer. I Sverige har dödligheten i bröstcancer successivt avtagit sedan mitten av 70-talet trots att incidensen stigit.

Internationellt ses liknande tendenser framför allt under det senaste decenniet. Det anses att det är de många åtgärderna, tidig upptäckt, god lokal behandling, adjuvant behandling med endokrina metoder, cytostatika och trastuzumab – som var och en bidrar med en liten fördel – som tillsammans åstadkommer denna förbättring. Under de senaste åren kan även en minskad användning av hormonsubstitution ha bidragit till att påverka incidensen.

MULTIDISCIPLINÄR BEDÖMNING.

I Sverige regionaliserades cancervården genom onkologiska center i mitten av 1970-talet. Ett multidisciplinärt arbete sattes igång med att ta fram vårdprogram för handläggning av bröstcancer. Vårdfilosofin stämde av mellan olika aktörer inom och mellan sjukhusen och samsyn i behandlingen kom snabbt till stånd, vilken också förstärktes genom att kvalitetsregister upprättades. Innehållen i vårdprogrammen inom riket har vidare samordnats genom nationella riktlinjer, som tagits fram av företrädare för de regionala grupperna.

I St Gallen har sedan mer än 20 år hållits konferenser över primär terapi vid bröstcancer. Där serveras inte bara det senaste inom bröstcancerforskningen

utan görs också ett försök att genom en internationell och multidisciplinär expertgrupp värdera vilka nyheter som rimligen bör tillföras (eller avföras från) bröstcancerbehandlingen.

Många svenskar brukar besöka konferensen och i expertgruppen sitter också svenska representanter. Expertgrup-

pens förslag publiceras tämligen omgående och brukar leda till anpassningar av de nationella och regionala vårdprogrammen. Dessa möten mellan företrädare för olika specialiteter torde förhindra de tidigare läsningarna av terapin på grund av auktoriteter som så länge hämmade utvecklingen av behandlingen.



ARNE WALLGREN, PROFESSOR EMERITUS, INSTITUTIONEN FÖR KLINISKA VETENSKAPER, SAHLGRENSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, ARNE.WALLGREN@ONCOLOGY.GU.SE



FOTO: OLA SKINNARMO

”Ibland inkluderas de kostnader som uppstår till följd av att de närstående ger informell vård till patienten, men aldrig effekterna på de närståendes livskvalitet.”

Närstående påverkas ofta av en patients sjukdom och behandling. Men i dag finns det inget självklart sätt att inkludera effekter och kostnader för de närståendes insatser i de hälsoekonomiska analyserna. Hälsoekonomen **Thomas Davidson**, Centrum för utvärdering av medicinsk teknologi vid Linköpings universitet, har i sin avhandling funnit att närståendes effekter ofta är stora. Men för att få med kostnader och effekter i kalkylerna krävs det mer forskning och engagemang från samtliga håll, skriver han.



Närstående **syns inte** i hälso**ekonomiska** analyser

Bryr du dig om hur din familj mår? Svaret på den frågan kan tyckas självklar, men faktum är att så gott som alla hälsoekonomiska analyser inte ställer några frågor om hur de närstående mår! Skälen kan variera men det verkar som att många inte tänker på att effekter av en patients behandling ofta återfinns hos de närstående. Visserligen inkluderas ibland de kostnader som uppstår till följd av att de närstående ger informell vård till patienten, men aldrig effekterna på de närståendes livskvalitet.

Vid exempelvis stroke, demenssjukdomar, vård av barn eller äldre personer

är de närstående ofta starkt påverkade. Utöver att de ofta stöttar och ger vård till patienten påverkas även deras egen livskvalitet. Om en behandling kan förbättra patientens hälsa skulle detta också troligen påverka de närståendes livskvalitet.

Enligt riktlinjerna från Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) ska ett samhälleligt perspektiv användas för hälsoekonomiska analyser. De poängterar dessutom att alla relevanta kostnader och effekter som drabbar anhöriga (närstående) ska inkluderas. Varför inkluderas då aldrig närståendes effekter i hälsoekonomiska analyser?

För det första saknas det vedertagna metoder och riktlinjer för hur effekterna på de närstående ska mätas och inkluderas. Dessutom kan det vara så att man medvetet har satt en gräns för vilka effekter som ska inkluderas i analysen, där närstående faller utanför denna gräns. I praktiken verkar det dock som om närståendes effekter är bortglömda.

Många läkemedel och behandlingar skulle förmodligen uppvisa bättre kostnadseffektskvoter om närståendes effek-

ter inkluderades i analyserna. De potentiella vinsterna verkar dock inte bli större än kostnaden för att utveckla metoder för hur närståendes effekter ska kunna inkluderas, inklusive den risk det innebär att vara pionjär inom området.

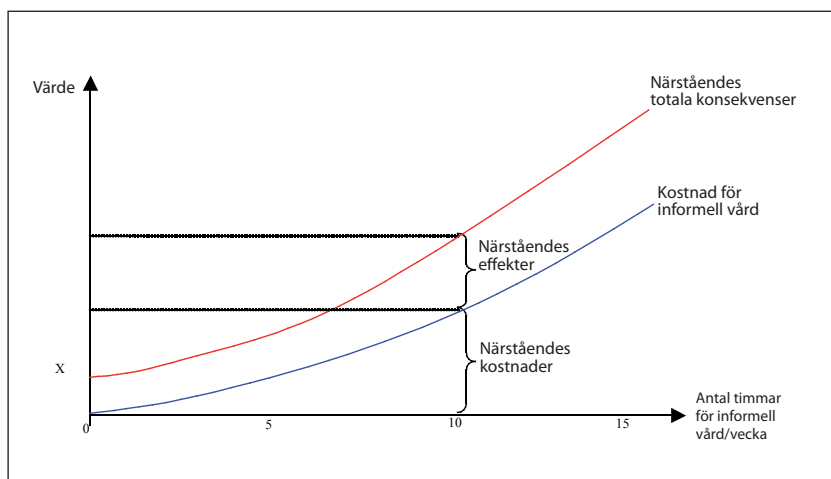
Betydelsen av att inkludera närståendes kostnader och effekter i en hälsoekonomisk analys illustreras i figur 1. Av figuren framgår bland annat att närståendes effekter uppkommer även om de inte ger informell vård till patienten.

SVÄRT FINNA RÄTT VÄRDE

Hur ska vi då göra? Till att börja med är det viktigt att separera begreppen kostnader och effekter. Närståendes kostnader är främst orsakade av att de ger informell vård till patienten.

Många studier har tittat på kostnaden för informell vård och det finns därför ganska tydliga rekommendationer över hur detta ska mätas, värderas och inkluderas.

BETYDELSEN AV ATT INKLUDERA BÅDE NÄRSTÅENDES KOSTNADER OCH EFFEKTER



Figur 1. Figuren visar en situation där en patients sjukdom eller funktionsnedsättning påverkar de närståendes livskvalitet negativt. Om de närstående inte ger informell vård är värdet av deras effekter lika med X (0 på y-axeln), vilket alltså speglar att deras livskvalitet påverkas även om de inte själva ger vård.

För varje timma informell vård som de närstående utför tillkommer en kostnad (den blå linjen). Den röda linjen illustrerar då de totala konsekvenserna för de närstående, det vill säga både närståendes kostnader och närståendes effekter. Utan att ta hänsyn till närståendes effekter kommer analysen att sakna en viktig del.

Exempelvis ska mängden tid som används kvantifieras och därefter värderas. Värdet på den informella vården ska motsvara värdet av den alternativa användningen av denna tid. Ett vanligt misstag är då att alternativkostnaden för personer som inte är i produktiv ålder sätts till noll kronor, men detta är givetvis inte korrekt.

Att finna rätt värde är svårt men metoder som studerar de närståendes betalningsvilja har troligen störst potential. En översikt av de metoder som finns för att mäta och värdera kostnaden för informell vård har exempelvis gjorts av Koopmanschap et al.¹

Även om beräkningen av närståendes kostnader är komplicerad är det en stor skillnad gentemot beräkningen av närståendes effekter, där nästan ingenting har gjorts för att värdera och inkludera dessa i hälsoekonomiska analyser.

I en del av min avhandling har jag analyserat möjliga metoder för att beräkna, värdera och inkludera närståendes effekter². De metoder som finns att tillgå är till stor del samma metoder som används för att värdera patienternas effekter.

Det vanligast använda effektmåttet för patienter är kvalitetsjusterade lev-

nadsår (QALY), vilket kombinerar *hålsorelaterad* livskvalitet (QALY-vikt) med livslängd. Jag har därför i min avhandling föreslagit att detta mått även skulle kunna användas för närstående. Men om närståendes effekter ska värderas är det kanske inte främst *hålsorelaterad* livskvalitet som är viktigast utan snarare *närståenderelaterad* eller *vårdrelaterad* livskvalitet. Detta innebär att justeringar behöver göras i metoderna för att finna närståendes QALY-vikter.

NÄRSTÅENDES QALY-VIKT

En av de vanligast använda metoderna för att studera QALY-vikter är time trade-off (TTO). I TTO får patienten en hypotetisk situation att ta ställning till avseende livskvalitet och livslängd. Patienterna kan få välja mellan att leva tio år i sitt nuvarande hälsotillstånd eller en kortare tid i ett tillstånd med full hälsa.

Metoden skulle kunna användas även för att ta fram närståendes QALY-vikter, men flera komplicerade spörsmål kan då uppkomma. Att fråga om den närstående är beredd att minska sin livslängd för att patienten ska få bättre hälsa medför flertalet svårigheter, inte minst utifrån

etiska perspektiv, och detta har heller inte gjorts i någon stor omfattning. Om TTO ska användas för att ta fram närståendes QALY-vikter krävs därför fortsatt forskning inom området.

Att i stället använda en så kallad indirekt metod för att studera närståendes QALY-vikter är ett intressant alternativ. Detta innebär att den närstående får besvara en enkät. Svaren från enkäten indikerar ett visst hälsotillstånd som är specifikt för den svarande och som det sedan tidigare finns QALY-vikter kopplat till.

Denna metod används ofta för att hitta patienters QALY-vikter. Det vanligast använda instrumentet för detta är EQ-5D. Samma instrument skulle i praktiken kunna användas även för närståendes QALY-vikter, men risken är stor att det då inte fångar de aspekter som är viktiga utifrån ett närståendeperspektiv.

Ett annat exempel på ett instrument som eventuellt skulle kunna användas för närstående är CarerQol-7D(3), men till detta instrument finns det i dag inga QALY-vikter kopplade.

Om olika metoder används för att skatta patienters och närståendes effekter är det svårt att kombinera dessa effekter. Antingen måste samma metod användas för patienters och närståendes QALY-vikter eller också måste en viss korrigering ske för att de ska gå att kombinera.

Denna svårighet har lett till att många av de hälsoekonomer som insett betydelsen av närståendes effekter rekommenderat att dessa presenteras separat utanför den övriga analysen, vilket leder till att närståendes effekter riskerar att glömmas bort.

En annan möjlig väg att gå är att värdera närståendes effekter i samma enhet som närståendes kostnader, nämligen i kronor. Genom att värdera närståendes effekter i pengar är det också enkelt att inkludera detta i analysen. Den vanligast använda metoden för detta är att studera de närståendes betalningsvilja (willingness to pay, WTP).

Ytterligare ett par aktuella och lovande metoder som kan ge värden uttryckta i kronor är "conjoint analysis" och "well-being valuation". De huvudsakliga metoderna för att värdera närståendes kostnader och effekter är sammanställda i figur 2.

multiferon[®]

multi subtyp leukocyt interferon-alfa

Multiferon spelar på flera strängar



MULTIFERON[®] innehåller 6 subtyper¹

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

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

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

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

Godkända indikationer¹:

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

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



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

Multiferon[®] (L03A B01), Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 3 milj. IE. RX, F; Multiferon[®], Injektionsvätska, lösning 6 mil IE/ml, RX, EF. Senaste översynen av SPC 2009-11-10. För mer fullständig information om priser och förpackningsstorlekar se www.fass.se.

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

METODER FÖR ATT VÄRDERA NÄRSTÅENDES KOSTNADER OCH EFFEKTER

	Kostnader	Effekter
Vilken sort	Kostnaden för informell vård Direkta kostnader Indirekta kostnader Övriga kostnader	Livskvalitet QALY Monetära värden
Metod för värdering	Alternativkostnadsmetoden Ersättningsmetoden Studerad betalningsvilja Conjoint analysis method	Objektiva metoder Värdering av QALY Direkta metoder Indirekta metoder Studerad betalningsvilja Conjoint analysis method Well-being valuation method

Figur 2. Sammanfattning av de huvudsakliga metoder som finns för att värdera närståendes kostnader och effekter.

UNDBIK DUBBELRÄKNING

Hälsoekonomiska analyser sker främst i form av kostnadseffektanalyser där kostnader beräknas för sig och effekter för sig. Kostnadseffektiviteten beräknas då som en kvot mellan förändrade kostnader och förändrade effekter i valet mellan två behandlingar. Detta gör att många aspekter som ingår i analysen antingen kan räknas som en kostnad eller som en effekt, men inte som både en kostnad och en effekt, eftersom det då uppstår dubbelräkning.

Det finns risk för dubbelräkning av två slag när närståendes kostnader och effekter ska inkluderas. Den första uppstår om patienten har inkluderat de närståendes effekter i sin egen värdering av sin livskvalitet (QALY-vikt). Det finns dock inte mycket som tyder på att så är fallet i någon högre grad. Den andra risken för dubbelräkning är dock allvarligare och består i att kostnaden för informell vård riskerar att inkludera delar av närståendes effekter. Det är nämligen rimligt att tro att närståendes livskvalitet påverkas till följd av att de ger informell vård, snarare än som en direkt följd av patientens hälsotillstånd.

För att undvika den risken måste mätningen av närståendes effekter fokusera på sådana aspekter som inte är kopplade till tid och i stället fokusera på oro och altruistiska preferenser (det vill säga att de bryr sig om hur patienten

mår utan att de själva får ut något av det). Med andra ord finns det fortfarande flera metodologiska frågetecken inom området.

KVOT FÖR KOSTNADSEFFEKT

För att avgöra om en behandling är kostnadseffektiv studeras dess inkrementella kostnadseffektkvot (ICER), det vill säga dess kostnad per vunnen effekt (vanligen

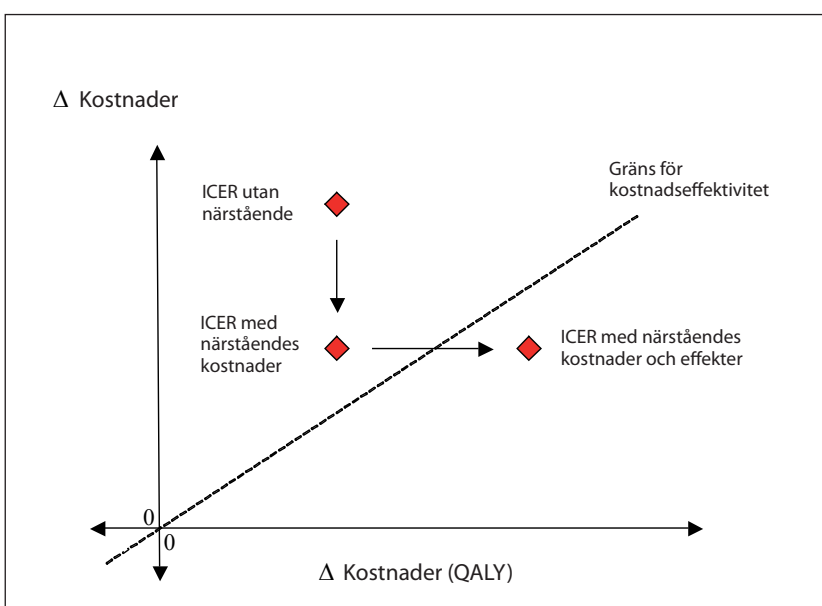
QALY). Om en behandlings ICER ligger över den nivå som samhället är berett att betala anses behandlingen kostnadseffektiv. I Sverige finns inget bestämt värde för hur mycket en QALY är värd, men i praktiken sätts ändå tak upp för när en behandling inte längre anses kostnadseffektiv.

Figur 3 visar ett exempel på ett kostnadseffektplan för ett nytt läkemedel som jämförts med ett äldre. ICER för det nya läkemedlet leder till ökad QALY men till en högre kostnad jämfört med det äldre läkemedlet. När närstående inte har beaktats hamnar ICER:n över den gräns som indikerar om något är kostnadseffektivt.

Men om det nya läkemedlet även har visat sig minska mängden informell vård, och denna sänkta kostnad inkluderas i analysen så förbättras kostnadseffektiviteten. Denna förskjutning av ICER är då vertikal i figuren eftersom det endast är kostnaderna som påverkas. Dock är den i exemplet fortfarande över den gräns för vad som uppfattas som kostnadseffektivt.

Om det nya läkemedlet dessutom leder till höjd livskvalitet för de närstående och denna förändring (mätt i QALY:s) inkluderas uppnås en än bättre kostnadseffektivitet. Denna förskjutning

KOSTNADSEFFEKTIVITET FÖR ETT NYTT LÄKEMEDEL JÄMFÖRT MED ETT ÄLDRE



Figur 3. Exempel på ett kostnadseffektplan för ett nytt läkemedel jämfört med ett äldre läkemedel. Figuren illustrerar hur närståendes kostnader och effekter påverkar kostnadseffektiviteten. De röda punkterna visar kostnadseffektkvoten vid de olika förutsättningarna.

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

Indikationsområden*



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

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

 **Fragmin – en välbeprövad trygghet**



är då horisontell i figuren och i exemplet visar det sig att det nya läkemedlet nu anses som kostnadseffektivt.

Eftersom kostnadseffektivitet är ett krav för att läkemedel ska omfattas av läkemedelsförmånerna kan metoderna för att inkludera närståendes kostnader och effekter påverka om läkemedlet kommer till bred användning eller inte. Det är dock viktigt att tydliggöra att detta exempel inte ska ses som att det går att påverka dessa analyser till dess att de uppfyller kostnadseffektivitet, utan att det illustrerar det fel som uppstår när närståendes kostnader och effekter glöms bort i analysen.

Att inte ta hänsyn till de närståendes kostnader och effekter skulle kunna leda till att beslut fattas som inte är optimala för samhället.

MER FORSKNING BEHÖVS!

Att närstående ofta påverkas av en patients sjukdom och eventuell behandling

”Vi borde inte acceptera att denna fråga knappt står med på forskningsagendan då den har så stor betydelse för resultatet på de hälsoekonomiska analyserna.”

känns ganska självklart. I min avhandling har jag bland annat funnit att närståendes effekter ofta är stora, framförallt då de närstående dessutom har en tung vårdgivarsituation(2). Men för att inkludera närståendes kostnader och effekter i hälsoekonomiska analyser krävs det mer forskning och engagemang från

samtliga håll. Vi borde inte acceptera att denna fråga knappt står med på forskningsagendan då den har så stor betydelse för resultatet på de hälsoekonomiska analyserna.

Referenser

1. Koopmanschap MA et al. An overview of methods and applications to value informal care in economic evaluations of healthcare, *Pharmacoeconomics* (2008); 26(4): 269-280
2. Davidson, T. How to include relatives and productivity loss in a cost-effectiveness analysis, Linköping University Medical Dissertations No. 1101, (2009)
3. Brouwer WB et al. The CarerQol instrument: A new instrument to measure care-related quality of life of informal caregivers for use in economic evaluations, *Qual Life Res* (2006); 15: 1005-1021

THOMAS DAVIDSON, PHD, CENTRUM FÖR UTVÄRDERING AV MEDICINSK TEKNOLOGI (CMT), LINKÖPINGS UNIVERSITET



En regim som inkluderar

EMEND[®]
(aprepitant, MSD)

**Bevisad prevention av
cytostatikainducerat
illamående och kräkningar**

Låt EMEND bli en del av antiemetisk regim
Börja tidigt, ge EMEND dag 1 i behandlingscykel 1

Nu med utökad och samstämmig evidens med flera medeleemetogena cytostatikaregimer för behandling av flera olika tumörtyper som:
bröst • kolorektal • lung • ovarial



20% (ARR)*

**Förbättring av cytostatikainducerat
illamående och kräkningar jämfört med
kontrollregim (dag 1-5) vid cisplatinbaserad
cytostatikaregim¹**

Se studiedesign A

*Primärt effektmått: "Complete respons (ingen kräkning, ingen tilläggsterapi) 68% EMEND (n=520) jämfört med 48% kontroll (n=523) p<0,001



14% (ARR)**

**Förbättrad kontroll av emesis jämfört med
kontrollregim (dag 1-5) vid medeleemetogen
cytostatikaregim²**

Se studiedesign B

**Primärt effektmått: Emesis 76% EMEND (n=425) jämfört med 62% kontroll (n=406) p<0,01

Studiedesign A (Warr et al, 2005): I 2 multicenter, randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade kliniska studier, jämfördes en regim med EMEND (aprepitant) med en regim med 5HT₃-receptorantagonist (aktiv kontroll) hos 1043 cisplatin-naiva patienter som fick en cytostatikaregim som inkluderade ≥ 70 mg/m² (medeldos 80 mg/m²). Data som presenteras är ett kombinerat resultat för dessa två studier. **Studiedosering:** Regimen med EMEND inkluderade aprepitant (125 mg P.O), ondansetron (32 mg I.V) och dexametason (12 mg P.O) dag 1; EMEND (aprepitant (80 mg P.O) dag 2 och 3; och en engångsdos dagligen av dexametason (8 mg P.O) dag 2-4. Den aktiva kontrollregimen inkluderade ondansetron (32 mg I.V) och dexametason (20 mg P.O) dag 1; och dexametason (8 mg P.O) två gånger dagligen dag 2-4. Primärt effektmått: "Complete Respons" (ingen emesis eller tilläggsterapi) under 5 dagar.¹

Studiedesign B (Rapoport et al, 2009): Data från en fas 3, randomiserad, könsstratifierad, dubbelblind studie som utvärderade patienter med fastställd malignitet naiva till medeleemetogen cytostatika eller högemetogen cytostatika som var ordinerade att få en singeldos av regim med ≥ 1 medeleemetogen cytostatika. **Studiedosering:** Gruppen som behandlades med EMEND: Dag 1 - EMEND 125 mg, ondansetron 8 mg två gånger dagligen och dexametason 12 mg; Dag 2 och 3 - EMEND 80 mg en gång dagligen. Kontrollgruppen: Dag 1 - ondansetron 8 mg två gånger dagligen och dexametason 20 mg; Dag 2 och 3 - ondansetron 8 mg två gånger dagligen. Primärt effektmått: Ingen kräkning under 120 timmar efter cytostatikabehandlingen.²

EMEND (aprepitant) Antiemetikum efter kemoterapi – substans P-antagonist (Rx; F; SPC 2008-11-11) hård kapsel 80 mg, 125 mg, 80 mg + 125 mg.

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

Dosering: EMEND ges i 3 dagar som en del av en behandling inkluderande en kortikosteroid och en 5-HT₃-receptorantagonist. Den rekommenderade doseringen av EMEND är 125 mg oralt en gång dagligen en timme före påbörjande av cytostatikabehandling Dag 1 och 80 mg oralt dagligen Dag 2 och 3.

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

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

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

1. Warr DG et al. Eur J Cancer. 2005;41:1278-85.

2. Rapoport BL et al. [published online ahead of print July 1, 2009]. Support Care Cancer. doi:10.1007/s00520-009-0680-9.

EMEND är ett registrerat varumärke av Merck Sharp & Dohme Corp., ett dotterbolag till Merck & Co., Inc. Whitehouse Station, NJ, USA.
MSD, Box 7125, 192 07 SOLLENTUNA, 08-626 14 00.

EMEND[®]
(aprepitant, MSD)

••• hälsoekonomi

Rationell introduktion av nya cancerläkemedel

HORIZON SCANNING MED STRU



STRUKTURERAD UPPFÖLJNING

"Horizon scanning" är ett begrepp som lånats från den engelska sjukvården – en framtidsspaning för att identifiera nya läkemedel eller nya indikationer för redan godkända läkemedel och för att bedöma konsekvenserna för sjukvården i god tid före godkännande. Stockholms läns landsting använder horizon scanning och strukturerad uppföljning som komponenter för att förbättra introduktionen av nya läkemedel, skriver apotekare **Marie E Persson**, apotekare **Björn Wettermark** och docent **Nils Wilking**, som alla tre arbetar med specialläkemedel i Stockholms läns landsting.

Att aktivt följa läkemedelsutvecklingen och veta vilka nya läkemedel som är på väg ut på marknaden är något som läkemedelsindustrin gjort länge. Motsvarande beredskap har tidigare saknats hos landstingen som vanligen börjat följa utvecklingen först i och med försäljningsgodkännandet.

På samma sätt har det saknats information om hur nya läkemedel används, något som kan vara speciellt oroande inom områden som onkologin och hematologin, med många nya och oftast mycket kostsamma produkter. Ges de till rätt patienter och är effekter och biverkningar de som förväntades? Står kostnaderna för nya cancerläkemedel i rimlig relation till nyttan?

Utvecklingen under senare år har ändrat på förhållandena och landstingen är i stort behov av data för att bättre kunna budgetera för kommande kostnadsförändringar samt anpassa fortbildningsbehov och vårdorganisation.

Det har också uppstått ett ökat behov av att kunna följa användningen av nya och i många fall dyra läkemedel inom specialiserad vård, eftersom generikareformen medfört att de läkemedel som genererar störst kostnader i landstingen inte längre är de som omfattas av läkemedelskommittéernas rekommendati-

oner. En sådan uppföljning och budgetplanering behöver läggas upp i god tid för att finnas på plats när läkemedlet börjar säljas.

"Specialläkemedelsprojektet i SLL fick i uppdrag att finna en modell för att sex månader före ett läkemedels godkännande ta fram en första värdering."

SPANÅ PÅ FRAMTIDEN

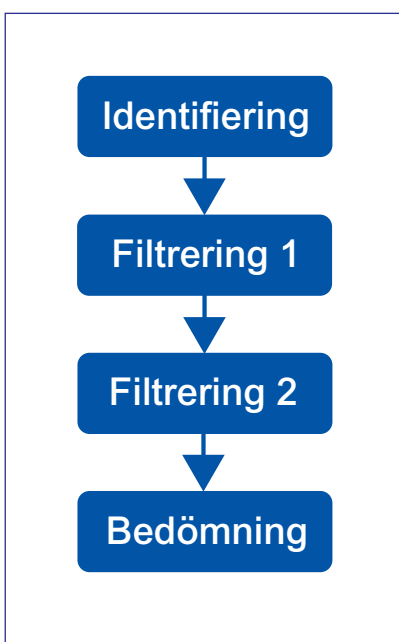
Med denna bakgrund startade Stockholms läns landsting (SLL) specialläkemedelsprojektet i januari 2007. SLL är dock inte ensamt om att ha dessa behov. Många landsting har utvecklat sina egna modeller, men det har saknats ett samlat grepp och ett gemensamt synsätt på hur dessa frågor ska beredas och behandlas. Det finns sedan tidigare en samverkan mellan SLL, Västra Götalandsregionen (VGR), region Skåne och Östergötlands län i läkemedelsfrågor – den så kallade fyrlänsgruppen.

Under 2007 började vi inom ramen för detta samarbete diskutera hur vi kunde undvika dubbelarbete kring horizon scanning och introduktion av nya läkemedel. Horizon scanning innebär att identifiera nya läkemedel eller nya indikationer för redan godkända läkemedel och att bedöma konsekvenserna för sjukvården om läkemedlet eller indikationen blir godkänd.

Samarbetet har fortsatt och nu har även kontakter knutits med berörda myndigheter och SKL:s arbetsgrupp för nya läkemedel, NLT (Nya läkemedelsterapier). Specialläkemedelsprojektet består av flera olika komponenter som alla syftar till att förbättra introduktionen av nya läkemedel i SLL¹. En viktig del var att sätta upp en egen process för horizon scanning.

Specialläkemedelsprojektet i SLL fick i uppdrag att finna en modell för att sex månader före ett läkemedels godkännande ta fram en första värdering. Vi

PROCESSEN FÖR HORIZON SCANNING



Figur 1. Framtidsspaning som bygger på horizon scanning.

”En viktig del av arbetet med en rationell läkemedelsanvändning är ett strukturerat uppföljningsarbete – särskilt inom onkologi och hematologi.”

valde att närmare studera den modell som tillämpas vid National Horizon Scanning Centre (NHSC) i Birmingham, England. NHSC är knutna till universitetet, men finansieras av National Health Service (NHS) och deras största kund är NICE.

NHSC modell består av en inledande identifiering av läkemedel som befinner sig under klinisk prövning, följt av filtrering, prioritering och bedömning (figur 1). Dessa beskrivs mer i detalj nedan.

De viktigaste källorna för att identifiera läkemedel under klinisk prövning i sen fas är:

- Lokala experter med anknytning till Läksak och dess expertgrupper.
- Läkemedelsföretagen.
- Skrivna källor som är allmänt tillgängliga via internet.

Informationen från alla källorna sparas i en databas. Databasen kommer att

vara tillgänglig för fylänsgruppen och i en förlängning alla landsting genom NLT-samverkan.

KÄLLOR TILLGÄNGLIGA VIA WEBBEN

De olika källorna bidrar med olika typer av information om själva läkemedlet och dess plats i terapin, men även med information om tidslinjen, vilket är av stor vikt. Informationen som kommer från NHSC blir tillgänglig publikt via internet cirka två till tre år innan förväntad marknadsföring i England. När National Prescribing Centre (NPC) i Liverpool, som också är en del av den offentliga sjukvårdsorganisationen i England, publicerar pipelineinformation kommer den cirka sex månader innan förväntat godkännande.

Den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA (European Medicines Agency) publicerar sina utlåtanden cirka tre månader innan EU-kommissionen fattar

beslut om försäljningstillstånd. Ska ett nytt läkemedel kunna subventioneras vid receptförskrivning får man även räkna in TLV:s handläggningstid på tre till sex månader.

När USA är förstaland för ett nytt läkemedel kan den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA:s beslut komma ett halvår före Europa. Informationen på ClinicalTrials.gov och pipelineinformation på läkemedelsföretagens webbplatser används för att mer specifikt analysera läget för enskilda läkemedel eller indikationer.

Informationen från de källor som är tillgängliga via internet skannas månatligen och ger en bas för pipelinespaningen. För ökad detaljkunskap behövs även information från industrin och olika experter.

Läkemedelsföretagen har en unik kunskap kring den kliniska utvecklingen av de egna nya läkemedlen eller indikationerna, både resultatmässigt och tidsmässigt. De kontakter vi haft hittills, i form av pipelinemöten och informella förfrågningar, kring enskilda läkemedel har fungerat bra och varit mycket givande.

Framöver kommer Läkemedelsenheten i Västra Götalandsregionen att ta hand om merparten av de årliga pipelinemötena, eftersom de sedan tidigare har utvecklat en form för detta.

Vi anser att en avgörande framgångsfaktor är medverkan av landstingens kliniska experter. De ger oss en möjlighet att kunna bedöma tyngden av informationen, vilka patientgrupper som kan bli aktuella för behandling och vilken plats i terapin de nya läkemedlen kan förväntas få.

PIPELINEINFORMATIONEN SÄLLAS

Enligt förebild från NHSC samlar vi systematiskt informationen från olika källor men för att bli hanterbart behöver denna bruttolista koncentreras till de viktigaste fynden. Detta görs fyra gånger per år i två steg där bruttolistan stäms av mot uppsatta kriterier.

Kriterierna är en anpassning av NHSC:s kriterier, och går ut på att identifiera nya läkemedel eller indikationer som kan få konsekvenser för sjukvården ur olika aspekter.

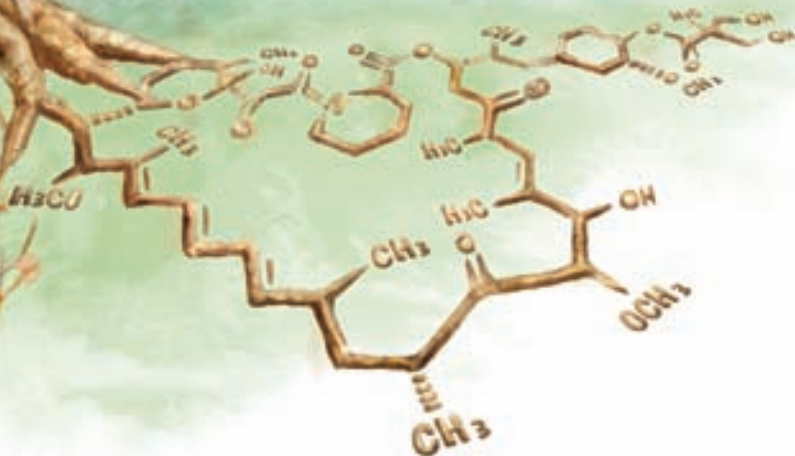
Dessa konsekvenser kan röra sig om ekonomisk påverkan, innovationsgrad



Wyeth

- är nu en del av Pfizer

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



Första linjens behandling av patienter med metastaserad njurcancer som har minst tre av sex prognostiska riskfaktorer.²

Referens: 1. Hudes et al. NEJM 2007;356:2271-2281 2. www.fass.se

Torisel (temsirolimus)

Avancerad njurcancer

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

Mantelcellslymfom

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

ATC kod: L01X E09 EF, Rx

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

Senaste översyn av produktresumé: 2010-01-25

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

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

M10025TOR.SV

och terapibehov, ny behandlingsprincip, avse behandling av allvarlig sjukdom och/eller stor patientpopulation, frågeställningar kring säkerheten, beräknat stort medieintresse och därmed behov av att kunna bemöta frågor eller krav på organisationsförändringar i vården, som en följd av ett godkännande.

Första filtreringssteget görs på Läke-medelscentrum i SLL och innebär en första sällning av fynd som uppenbarligen inte uppfyller kriterierna. I nästa steg avstäms kvarvarande pipelinefynd med experterna för att bättre kunna bedöma vikten av fynden. Detta steg kommer att göras i alla fyra länen/regionerna inom fyrlänsgruppen.

När vi sammanställt experternas synpunkter, har vi till slut ett fåtal nya läkemedel och indikationer som vi gör bedömningsrapporter för. Dessa rapporter, som avses komma ut senast ett halvår innan de nya läkemedlens godkännande, ska beskriva verkningsmekanism, effekt, säkerhetsaspekter, existerande behandlingsriktlinjer och ekonomiska och organisatoriska konsekvenser för vården. De ska också ge en bild av kommande förväntade indikationer och vilka andra läkemedel som finns och kommer att finnas inom terapiområdet.

SLL uppdrar åt kliniska farmakologer att göra själva utredningen som sedan kompletteras med kommentarer och en preliminär bedömning av den berörda expertgruppen inom Läksak (Läkemedelssakkunniga i Stockholms läns landsting). Framöver kommer utredningar att göras även i andra landsting. Vi planerar även ett utvidgat samarbete med CMT (Centrum för utvärdering av medicinsk teknologi) i Östergötland kring hälsoekonomiska frågeställningar.

Bedömningsrapporterna betraktar vi som interna arbetsmaterial därför att de baseras på mer preliminära data än regelrätta läkemedelsvärderingar. Före ett godkännande finns det vanligen begränsat med publicerade kliniska studier baserat på fas III- och sen fas II-data, vilket gör att vi kan behöva använda oss av mindre valida informationskällor, som abstrakter, PowerPoint-bilder och posterkopior.

Trots dessa begränsningar är bedömningsrapporten ett första underlag i arbetet med strukturerad uppföljning. Ju mer och bättre studiedata vi kan få från

läkemedelsföretagen, desto bättre blir våra bedömningsrapporter. Blir läkemedlet eller indikationen godkänd, kommer vi i många fall att göra en vanlig läkemedelsvärdering som publiceras på Janusinfo.se.

STRUKTURERAD UPPFÖLJNING.

En viktig del av arbetet med en rationell läkemedelsanvändning är ett strukturerat uppföljningsarbete – särskilt inom onkologi och hematologi. Inom ramen för SLL-projektet har läkemedelsanvändningen följts sedan 2006, dels på nationell och regional nivå, men även med internationella data som bas².

”Information om nya läkemedel på väg in på marknaden är en av de faktorer som krävs för att prognostisera kostnadsutvecklingen för läkemedel.”

I några specialprojekt har det även gjorts en mer detaljerad uppföljning, dels avseende användningen av tamoxifen och aromatashämmare inom bröstcancerområdet, dels avseende hur nya perorala cancerläkemedel används inom SLL. Dessa uppföljningar har gjorts som forskningsprojekt och har bland annat använt sig av Socialstyrelsens läkemedelsregister kopplat till Cancerregistret.

I framtiden vore det självfallet även önskvärt med detaljerad information om effekt och toxicitet av given behandling. Detta arbete förväntas komma igång i Stockholm under 2010 då en sådan funktion kommer att läggas till journal-systemet TakeCare. Nationellt föreligger även ett samarbetsprojekt mellan landets onkologkliniker som ska knyta ihop individ-läkemedel-diagnos och samla in uppgifter om effekt och toxicitet.

På samma sätt som när det gäller horizon scanning finns det intresse för ett fördjupat nationellt samarbete kring strukturerad uppföljning. Även internationella samarbetet måste öka i framtiden för att förbättra introduktionen av nya läkemedel i EU³.

Information om nya läkemedel på väg in på marknaden är en av flera faktorer

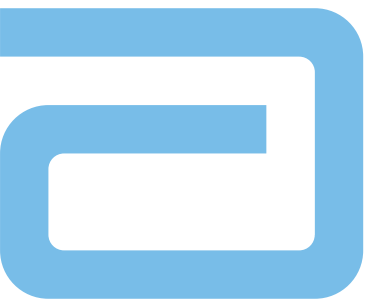
som krävs för att prognostisera kostnadsutvecklingen för läkemedel. Sedan några år gör vi inom SLL:s specialläkemedelsprojekt regelbundna prognoser över utvecklingen de närmaste två åren. Dessa prognoser bygger på en trendframskrivning av nuvarande utveckling, med justering för var i sin livscykel olika läkemedel befinner sig, information om vilka nya läkemedel och indikationer som förväntas godkännas och justeringar för andra förväntade förändringar, som patentutgångar eller förändringar i behandlingsrekommendationer, pris, förmån eller sortiment.

KOSTNADSÖKNINGEN PLANAR UT

Intensivt arbete pågår nu med projektets fjärde prognos av kostnadsutvecklingen. Denna antyder att kostnadsökningstakten för de onkologiska och hematologiska läkemedlen kommer att mattas av redan 2010. De enskilt största läkemedlen, trastuzumab (Herceptin), rituximab (MabThera) och imatinib (Glivec) har nått sina patientpopulationer och förväntas inte öka markant framöver.

Även om ett stort antal nya preparat kommer att registreras under de närmaste åren, så är de inriktade på relativt små indikationer. Samtidigt kommer flera stora patentutgångar på volymmässigt – både kostnadsmässigt och med avseende på antal patienter – stora produkter, som docetaxel och aromatashämmare. Det är viktigt att bevaka utgången av patenten då ett rationellt och aktivt arbete med upphandling kan leda till stora besparingar.

Cancerläkemedel tar relativt lång tid att bli ”stora” ur ekonomisk synvinkel. Detta beror på att flertalet cancerläkemedel introduceras på relativt små patientpopulationer och först relativt nära patentutgången når de sina volymmässigt största patientpopulationer. Våra



Procren Depot[®] (leuprorelin) – även som 6-månaders depot

- När 25 patienter insjuknar i prostatacancer varje dag.¹
 - När 2 300 män dör årligen av sjukdomen.¹
- ...då spelar möjligheten till behandling en stor roll.



SWE70/31/Mar2009

Procren Depot finns nu som 1-, 3- och 6-månaders depot vilket ger dig möjlighet att förskriva det som passar din patient bäst. Den hormonella behandlingen verkar på samma sätt som tidigare och sprutan är förfylld. Att nålen dessutom är tunn kanske inte spelar någon roll för dig som läkare, men det känns bättre för patienten.²

PROCREN[®]
DEPOT PDS
30 mg LEUPRORELIN ACETATE
6 MONTHS

 **Abbott**
A Promise for Life

Referenser: 1. cancerfonden.se. 2. G Williams et al. Prostate Cancer and Prostatic Diseases 2003;6:187-189.
Procren Depot (leuprorelin) L02AE02. Indikation: prostatacancer i avancerat stadium då orkidektomi ej anses indicerad. Dosering: den rekommenderade dosen för subkutan injektion är 3,75 mg en gång i månaden, 11,25 mg en gång var 3:e månad eller 30 mg var 6:e månad. Behandlingen bör ej avbrytas vid remission eller förbättring. Förpackning: Procren Depot 3,75 mg, pulver och vätska till injektionsvätska, suspension. Procren Depot 3,75 mg, pulver och vätska till injektionsvätska, suspension i förfylld spruta. Procren Depot 11,25 mg, pulver och vätska till injektionsvätska, suspension. Procren Depot 11,25 mg, pulver och vätska till injektionsvätska, suspension i förfylld spruta. Procren Depot 30,0 mg, pulver och vätska till injektionsvätska, suspension i förfylld spruta alla med 23 G nål. Kontraindikationer: överkänslighet mot leuprorelin, liknande nonapeptider, eller något hjälpämne. Receptbelagt läkemedel. Senaste översyn av produktresumén 2008-04-10. För fullständig produktinformation och prisuppgift, se www.fass.se. **Abbott Scandinavia AB, Box 509, 169 29 Solna. Tel: 08-546 567 00.**

••• hälsoekonomi

studier visar att ”mogna” cancerläkemedel, det vill säga de som har sin globala registrering 10 år eller mer tillbaka i tiden står för två tredjedelar av läkemedelskostnaden. Inom 1–2 år kommer en majoritet av de tjugo mest säljande cancerläkemedlen i Sverige att vara generiska. SLL:s prognosrapporter finns att ladda ned på janusinfo.se⁴.

Sammanfattningsvis ser vi ett stort värde i horizon scanning och en strukturerad uppföljning, som instrument för en rationell och kostnadseffektiv användning av cancerläkemedel. Om man till detta lägger en ökad satsning på att samla in, och delvis även göra egna, hälsoekonomiska utvärderingar, bör vi i framtiden kunna erbjuda våra cancerpatienter god läkemedelsbehandling till rimliga kostnader.

Referenser

1. Gustafsson LL, Wettermark B, Kalin M, Korkmaz S, Persson M, Almkvist H, Hjemdahl P, Kristianson K, Ringertz B, Thörnwall-Bergendahl G, Wilking N. Strukturerat införande av nya läkemedel i Stockholm. Läkartidningen 2008;105:2917-22

3. 2. www.comparatorreports.se

4. 3. Garattini S, Bertelé V, Godman B, Haycox A, Wettermark B, Gustafsson LL; The Piperska Group. Enhancing the rational use of new medicines across European health care systems. Eur J Clin Pharmacol 2008;64:1137-8

2. 4. Kalin M, Persson M, Wettermark B, Wilking N. Prognos över kostnadsutvecklingen i SLL 2009-2010. Läksak, Stockholms Läns Landsting, 2009

MARIE E PERSSON, LEG APOTEKARE, FARM LIC, MEDICINSKT KUNSKAPSCENTRUM, STOCKHOLMS LÄNS LANDSTING



BJÖRN WETTERMARK, LEG APOTEKARE, MED DR, MEDICINSKT KUNSKAPSCENTRUM, STOCKHOLMS LÄNS LANDSTING



NILS WILKING, DOCENT, KAROLINSKA INSTITUTET, STOCKHOLM



SAMLIGA VERKSAMMA INOM STOCKHOLMS LÄNS LANDSTINGS SPECIALLÄKEMEDELSPROJEKT



Lång effekt av varje injektion.

DepoCyte® (cytarabin) vid lymfomatös meningit.



10-1072-05-MB LUND & PARTNERS C&S

DepoCyte® är en depotberedning av cytarabin för direkt administrering i cerebrospinalvätskan. Den långa halveringstiden för cytarabin i DepoCyte® gör att patienten bara behöver få en injektion varannan vecka.

DepoCyte® (cytarabin). L01BC01. **Indikationer:** Intratekal behandling av lymfomatös meningit. Hos en majoritet av patienterna kommer en sådan behandling att vara en del av den symptomatiska lindringen av sjukdomen. DepoCyte bör endast administreras av en läkare med erfarenhet av cytostatikabehandling. **Varningar och försiktighet:** Patienter som får DepoCyte ska samtidigt behandlas med kortikosteroider (tex dexametason) för att mildra symtomen på araknoidit. Patienterna skall ges instruktion om att söka medicinsk hjälp om tecken eller symtom på neurotoxicitet utvecklas. **Förpackningar:** Injektionsvätska, suspension 50 mg 1 st injektionsflaska. **R. EF.** Texten är baserad på produktresumé: 2006-07-11. För mer info se www.fass.se. ©: DepoCyte är ett registrerat varumärke.

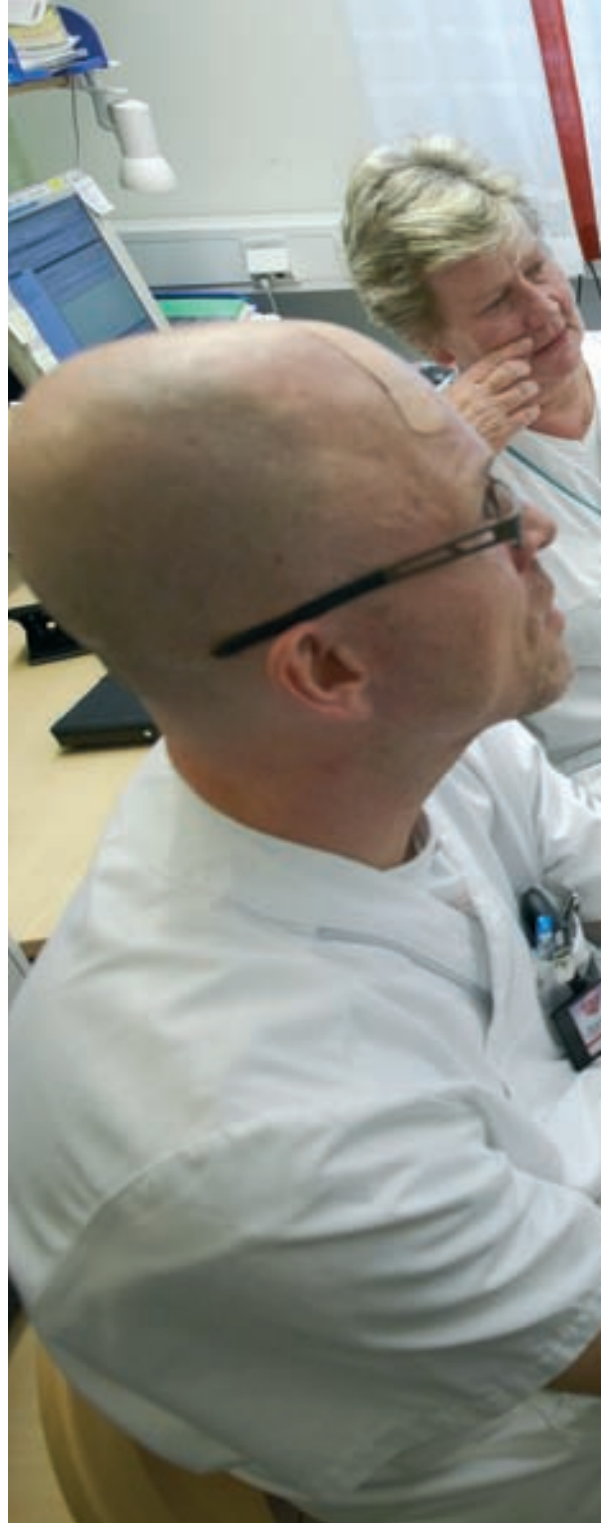


Mundipharma AB • Mölndalsvägen 30B • 412 63 Göteborg
Telefon 031-773 75 30 • www.mundipharma.se

liposomal cytarabininjektion
DepoCyte®

... kliniken i fokus

På onkologenheten i Kalmar ser man fördelarna med att vara en liten verksamhet. Men behovet av att växa finns ändå. Kostymen börjar bli för trång. Mer personal, ny utrustning och större, nybyggda lokaler står på agendan. Men först ska man stå värd för årets onkologidagar.



Onkologenheten i Kalmar

- Startade 2006. Strålbehandling sedan 2003. Ny cytostatikamottagning klar 2011. Accelerator nummer 2 2012.
- 21 anställda. 14 sjuksköterskor, 4 läkare, 2 sekreterare, 1 fysiker
- 7 100 strålbehandlingar per år
- 3 300 cytostatikabehandlingar per år
- 2 100 mottagningsbesök per år
- Alla sjuksköterskor har någon form av onkologiutbildning, 86 procent har dubbelkompetens cytostatika/strålningsbehandling.



ONKOLOGENHETEN I KALMAR

Kostymen på väg bli för trång

– Vi är nog minst i Sverige, säger överläkare Magnus Lagerlund med ett stolt leende över en kopp kaffe i fikarummet på onkologenheten på Kalmar länsjukhus. Lasarettet är ett av alla dessa sjukhus som verkar stå under ständig tillbyggnad. Några få huskroppar står kvar sedan sjukhuset var nytt 1937. Men mycket har rivits och lämnat plats åt nya, ändamålsenliga byggnader. I den nyaste – hus 12 – huserar onkologenheten, som är minst i landet.

– Vi fungerar som en enhet under kirurgkliniken. Men vi ser oss som en egen klinik, berättar Magnus Lagerlund.

Hus 12 stod klart 2003 då strålbehandlingen startade där. Tre år senare bildades onkologenheten tillsammans med cytostatikaenheten. Fram till dess stod Linköping för strålbehandlingen med onkologikonsulter från regionsjukhuset. Magnus Lagerlund var den förste som anställdes som onkolog. I dag sköter

Det är inte särskilt gott om plats när cytostatikamottagningen samlas på kontoret för eftermiddagsmöte. Men stämningen är god. Från vänster: Magnus Lagerlund, Boel Dungert, Ann Jonsson, Anna Askelin, Susanne Kjellin, Charlotte Bratthäll.

••• kliniken i fokus

ett tjugotal medarbetare i stort sett allt själva. Och för att underlätta dialogen med experterna på regionsjukhuset har man byggt upp ett videokonferenssystem med Linköping. Till hösten hoppas Magnus Lagerlund också på att kunna ha multidisciplinära konferenser med Västerviks sjukhus.

Magnus Lagerlund, som kommer från Stockholm, kan jämföra den stora och den lilla kliniken. Att antalet kollegor är färre på det lilla sjukhuset tycker han är en nackdel, liksom den skörhet det innebär att vara få personer, men fördelarna överväger. Litenheten kräver en bredd i kompetensen som han gillar, och beslutsvägarna blir kortare. Och verksamheten utvecklas i en takt han tycker är bra.

– Bygger man stort och nytt kan man få svårt att fylla den kostymen sedan. Vi vill bygga utifrån de förutsättningar vi har. Och på grund av vår litenhet kommer vi ofta igång snabbt.

Klinikchefen Hans-Olof Håkansson håller med men lägger in en liten reservation.

– Det är en balansgång mellan att vara snabb och att vara för snabb, innan alla fakta är underbyggda, säger han.

VÄRLDENS BÄSTA ARBETE

På cytostatikamottagningen har antalet tjänster tredubblats sedan starten. Cirka 200 patienter får totalt 2 000 behandlingar om året. Den ständigt öppna telefonlinjen skapar trygghet för patienterna, som kallas in eller slussas vidare till vårdcentralen eller akutmottagningen. Behandlingarna ordinerar på papperskort än så länge. Men den hanteringen ska datoriseras med direktuppkoppling till apoteket.

– Vi har världens bästa arbete. Här får man höra de mest fantastiska berättelser. Vi har tid för patienterna och vi får oerhört mycket tillbaka. Och många blir ju faktiskt friska, säger sjuksköterskan Susanne Kjellin.

Personalen på cytostatikabehandlingen ser sig lite som skådespelare. Det gäller att känna in patienterna för att kunna möta dem på rätt sätt. Att ha jobbat några år i yrket är en fördel innan man börjar arbeta på en sådan här avdelning. Men varken de ofta tunga diagnoserna eller trångboddheten på en avdelning som börjar bli för liten verkar påverka





Magnus Lagerlund och Anna Askelin, tv.

Magnus Lagerlund och Stefan Johnsson, sjukhusfysiker vid spakarna.

stämningen. Här skrattas och skojas det. Några av de åtta behandlingsrummen är smyckade med konst från konstmuseet.

– En patient ville alltid ha samma rum för hon var så förtjust i tavlan med flickan med solhatten, berättar Susanne Kjellin.

På strålbehandlingen är det tystare, åtminstone framför skärmarna där det kontrolleras att behandlingen ligger där den ska. Sextio procent av patienterna får kurativ behandling eller behandling efter operation. En Varianaccelerator med en energi på 6 megavolt kompletteras med en simulator för att öka effektiviteten. Simulatorn används för att ställa strålningsdos och rätt fixering av patienten. Ytterligare en accelerator är planerad, en linjäraccelerator med fler energimöjligheter och med både foton- och elektronstrålning.



... kliniken i fokus





Ovan tv. Camilla Rudolfsson och Helen Jung fixerar patienten i simulatorn för att få rätt dosvärden och koordinater inför behandlingen i acceleratoren. På så sätt blir utnyttjandet av acceleratoren effektivare.

Nedan tv. Susanne Kjellin

– Målet när strålbehandlingsavdelningen byggdes var 5 000 behandlingar om året. Nu har vi 7 000, förklarar Magnus Lagerlund.

HÖGA AMBITIONER

Så trots alla fördelar börjar litenheten bli begränsande. Kalmar har höga ambitioner att hänga med i den onkologiska utvecklingen, men i samma takt som vården blir bättre och mer avancerad ökar patientantalet. Fler lever längre och fler kan behandlas på hemmaplan. Redan nu söker man ytterligare en specialistläkare.

Och om ett år flyttar cytostatikamottagningen in i nya lokaler och antalet platser utökas från dagen 8 till 14. År 2012 beräknas accelerator två finnas på plats. Hur länge det dröjer innan onkologienheten blir en egen klinik vet man dock inte.

– Det finns ju fördelar också med att tillhöra en klinik. Där har vi chefer som lyssnar. Som egen klinik blir det mer administration. Ett alternativ är att utveckla ett parledarskap för enheten, funderar Magnus Lagerlund.

Parledarskap innebär att två personer (en läkare och en sjuksköterska) delar på chefskapet med fullt budget- och personalansvar. Det skulle göra onkologienheten mer fristående än den är i dag. Men den huvudsakliga lösningen för en liten enhet som växer heter samarbete. Det underlättar inte minst när det handlar om upptagningsområden som varierar med diagnoserna. Kalmar har varit med om att införa en gemensam regional ST-utbildning.

Klinikchefen Hans-Olof Håkansson vill sondera hur man kan lyfta upp forskarkompetens från Linnéuniversitetet, som är en sammanslagning mellan Växjö och Kalmar. Och Magnus Lagerlund betonar vikten av att åka på konferenser och möten för att upprätthålla kompetens och ha ett bra nätverk.



Avdelningschef Helena Jonsson förbereder nästa strålbehandling och matar in värdena från simulatören i den enda acceleratören. Om två år får hon en accelerator till.

– Regionens planerade regionala cancercenter ska bygga på nätverkstänkande. De olika verksamheterna ska läggas där resurserna och kompetensen finns, tycker Magnus Lagerlund.

Ett bra tillfälle för nätverksbyggande blir årets onkologidagar som går av stapeln i Kalmar i mars. Då tänker onkologienheten visa upp både verksamheten och staden. Runt 300 personer förväntas

komma. Förutom cancerläkare och sjukhusfysiker deltar även ett stort antal företag, från såväl läkemedelsindustrin som tillverkare av utrustning för strålbehandling. Konferensen pågår under drygt tre dagar och föregås av en tvådagars kurs för blivande specialister.

– Att vi i Kalmar får arrangera Onkologidagarna 2010 är ett bevis på att landstingets satsning på onkologi redan

fått ett genomslag nationellt. Det är också ett gott betyg till alla medarbetare på enheten och våra samarbetspartner på sjukhuset och övriga länet, säger Magnus Lagerlund.

PA SANDBERG, FRILANSJOURNALIST



Rekommenderad lindring vid långvarig smärta såsom smärta vid cancer*

- Stor prisskillnad – kostnaden för Dolcontin[®] är betydligt lägre än för såväl Oxycontin[®] som för generiskt oxykodon.²
- Dolcontin är välundersökt vid nedsatt njurfunktion och beträffande metabolitackumulering.¹
- Dolcontin har ett brett sortiment med olika beredningsformer och styrkor, som även inkluderar burk för dosdispensering.²

DOLCONTIN[®]

morfinsulfat

Dolcontin/Dolcontin Unotard (morfinsulfat) Rx. Ingår i läkemedelsförmånen, se www.fass.se.

Indikation: Långvarig svår opioidkänslig smärta såsom smärta vid cancer.

Förpackningar och styrkor: Dolcontin depottabletter (12-timmarseffekt) blister 5, 10, 30, 60, 100 mg (49 × 1 st, 25 st, 100 st) och 200 mg (90 st).

Dolcontin depotgranulat till oral suspension (12-timmars effekt) dospåse 20, 30, 60, 100 mg (30 st). Dolcontin Unotard (24-timmarseffekt) blister 30, 60, 90, 150 och 200 mg (28 st). Senaste översynen av informationen 2008-10-20. För ytterligare information, se www.fass.se. Pfizer AB, www.pfizer.se.

Beroendeframkallande medel.

✧ Iakttag största försiktighet vid förskrivning av detta läkemedel.

Narkotiskt analgetikum

✧ Rx

N02A A01

* Dolcontin finns med på 18 av 21 rekommendationslistor.

Referenser 1. Dean, M, Opioids in Renal Failure and Dialysis Patients, Journal of Pain and Symptom Management. 2. www.fass.se, www.tlv.se, september 2009. Priserna är baserade på genomsnittsdos DDD (definierad dygnsdos enligt WHO). Oxycontin DDD-dos beräknat på 10 mg* 7,5, vilket ger 35,87 kr/dag; Dolcontin beräknat på 10 mg* 10 ger 12,80 kr/dag.

Genombrott och viktiga fynd i ASCOs års- rapport 2009



Nu är det dags att blicka tillbaka på de onkologiska framgångarna under 2009. ASCO:s årspanel har som vanligt valt ut en rad "genombrott" och "viktiga fynd". Varje år går panelen igenom framstegen inom klinisk cancerforskning och identifierar de nyheter som beräknas ha störst genomslag för patienter. Detta år framhålls 51 studier, varav panelen betecknar 15 som "genombrott" med potential att minska antalet döda i cancer. Efter genomläsning av denna sammanfattning är du uppdaterad på de viktigaste framstegen under 2009.

BRÖSTCANCER

GENOMBROT

Kombinationsbehandling är effektivare än singelbehandling med capecitabin hos äldre kvinnor.

Det har diskuterats om äldre kvinnor med bröstcancer tolererar singelbehandling bättre än konventionell trippelbehandling som är förknippad med biverkningar som illamående, hårfall och hjärtbiverkningar. En stor randomiserad studie visade att singelterapi med capecitabin är mindre effektiv än standardkemoterapi hos kvinnor över 65 år med tidig bröstcancer. Studien visade att risken för återfall och död var dubbelt så stor hos patienter som fick capecitabin jämfört med dem som fick cyklofosfamid plus metotrexat/fluorouracil eller cyklofosfamid plus doxorubicin. Efter tre år var den återfallsfria överlevnaden 68 procent och totala överlevnaden 85 procent för capecitabingruppen medan motsvarande siffror för kombinationsbehandling var 86 procent och 91 procent.

VIKTIGA FYND

Datorunderstöd ökar precisionen vid bedömning av mammografi.

Tidigare studier har visat att dubbelläsning av två specialister innebär att upp till fyra gånger fler cancrar upptäcks jämfört med tolkning av endast en special-

list. En brittisk studie visade att det inte var någon skillnad i andelen upptäckta cancrar mellan en ensam tolkare som använde ett datorunderstöd och två specialister med sedvanlig teknik.

PARP-hämmare lovande för svårbehandlad bröstcancer.

Två studier utvärderade effekten av en ny klass av målsökande terapier kallad PARP-hämmare vid behandling av trippelnegativ respektive *BRCA1/2*-muterad bröstcancer. PARP används av cancerceller för att reparera DNA-skador. Läkemedel som hämmar PARP kan nedsätta denna reparationsmekanism och göra cellerna mer känsliga för behandlingen. En randomiserad fas II-studie visade att tillägg av PARP-hämmaren BSI-201 till kemoterapi (gemcitabin-karboblatin) förlängde både progressionsfri (från 3 till 7 månader) och total överlevnad (från 6 till 9 månader) hos kvinnor med trippelnegativ bröstcancer.

Dessa fynd konfirmeras för närvarande i större studier. En annan fas II-studie visade att 40 procent av kvinnorna med avancerad *BRCA*-muterad bröstcancer uppvisade tumörminskning vid behandling med PARP-hämmaren olaparib.

GASTROINTESTINAL CANCER

GENOMBROT

Trastuzumab förbättrar överlevnaden för patienter med HER2-positiv magsäckscancer.

En internationell studie på patienter med HER2-positiv magsäckscancer visade 26 procent reduktion av risken att dö för patienter som fick trastuzumab plus standard kemoterapi (fluorouracil/capecitabin plus cisplatin) jämfört med dem som fick enbart standardterapi. Median total överlevnad var 13 månader i

trastuzumabgruppen jämfört med 11 månader i standardterapigruppen. Andelen hjärtbiverkningar var lika mellan grupperna.

Behandling av avancerad gallvägscancer.

Resultat från den största studien någonsin på avancerad gallvägscancer bekräftade att kombinationen gemcitabin-cisplatin är den mest effektiva. Kombinationsbehandlingen gav en progressionsfri överlevnad

som var 30 procent längre (2 månader absolut vinst) jämfört med enbart gemcitabin. De patienter som fick båda läkemedlen levde också 32 procent längre (12 jämfört med 8 månader).

Bevacizumab minskar inte risken för återfall av tidig koloncancer.

Flera studier har visat att bevacizumab förbättrar överlevnaden för patienter med avancerad koloncancer. I den första utvärderingen av angiogeneshämmaren bevacizumab för adjuvant behandling av koloncancer visades tillägget av bevacizumab till standard kemoterapi (fluorouracil, leucovorin och oxaliplatin) inte förbättra den sjukdomsfria överlevnaden hos patienter med koloncancer i stadium II och III. Efter en median uppföljningstid på 3 år levde 77 procent av patienterna i bevacizumabgruppen jämfört med 76 procent i standard kemoterapigruppen.

VIKTIGA FYND

Ny genprofil förutsäger återfallsrisken vid koloncancer.

Det första gentestet, Oncotype DX, som beräknar risken för återfall vid koloncancer i stadium II har ut-

vecklats och validerats. Testet skulle kunna förbättra urvalet av patienter som har nytta av kemoterapi efter kirurgi.

BRAF mutationer förutser sämre prognos hos patienter med metastaserad kolorektal cancer.

BRAF-mutationer kan visa sig lika värdefulla som KRAS-mutationer för att förutse vilka patienter som svarar på EGFR-hämmare som cetuximab och panitumumab. En studie visar att patienter med tumörer med normal KRAS och muterad BRAF svarade dåligt på behandling med EGFR-hämmare, varför BRAF också kan vara en prognostisk faktor.

Studien visade att patienter med BRAF-mutation och normal KRAS hade total överlevnad på 30 procent jämfört med 85 procent i gruppen som inte hade någon av dessa mutationer efter 6 månaders behandling. Laboratoriestudier indikerar att behandling med BRAF-hämmaren sorafenib skulle kunna återställa känsligheten för EGFR-hämmare i BRAF-muterad kolorektal cancer.

UROGENITAL CANCER

GENOMBROTT

Vid prostatacancer minskar strålbehandling risken för metastaser och ökar överlevnaden efter prostatektomi.

Ungefär en tredjedel av män med prostatacancer utvecklar metastaser utanför prostata efter kirurgi. Strålbehandling efter radikal prostatektomi minskar risken för metastaser med 29 procent och ökar överlevnaden med 28 procent hos män med tidig prostatacancer efter långtidsuppföljning på median 13 år. De män som erhållit strålbehandling hade en metastasfri överlevnad på 15 år jämfört med 13 år för de som inte strålbehandlades.

Everolimus godkänd för njurcancer.

mTOR-hämmaren everolimus godkändes för patienter vars cancer reciderat efter tidigare behandling med sunitinib eller sorafenib.

Bevacizumab fördröjer sjukdomsprogress och har godkänts för metastaserad njurcellscancer i kombination med interferon.

AVOREN-studien visade att patienter med njurcancer som fick bevacizumab plus interferon hade en median progressionsfri överlevnad på 10 månader jämfört med 6 månader för patienter som enbart fick interferon. Total överlevnad var något högre i bevacizumab-gruppen, 23 respektive 21 månader.

VIKTIGA FYND

Test för att förutse prognosen efter prostatacancer godkänt.

Testet CellSearch förutser överlevnad och mäter behandlingseffekt vid avancerad prostatacancer genom analys av cirkulerande tumörceller före och efter behandling. Män som före behandling hade en ofördelaktig CTC-mängd (≥ 5 CTC per 7,5 ml) hade en median överlevnad på 12 månader jämfört med 22 månader för män med < 5 CTC per 7,5 ml. CTC förutsåg totalöverlevnad säkrare än PSA-värdet.

GYNEKOLOGISK CANCER

GENOMBROTT

Frekvent CA-125 testning för att tidigt identifiera återfall av ovarialcancer är onödigt.

Kvartalsvisa analyser av CA-125-nivåer har varit rutin för att diagnostisera återfall hos kvinnor som behandlats för ovarialcancer. I den första studien i sitt slag visade europeiska forskare att tidig start av behandling baserat på enbart ökade CA-125-nivåer inte förbättrar överlevnaden jämfört med att börja behandla när symptom uppstår. Detta fynd kan bespara många kvinnor den oro som är förknippad med täta kontroller, såväl som biverkningar vid tidigt insatt behandling.

Studien visade att även om andra linjens behandling startade i snitt 5 månader tidigare i gruppen som började behandlas baserat på en ökning av CA-125-nivå, så var den totala överlevnaden densamma 41 månader efter avslutad första linjens behandling.

HPV-vaccin är effektivt också hos äldre kvinnor.

En stor multicenterstudie rapporterade att HPV-vaccin med 90 procent effektivitet förhindrar HPV-infektion och utvecklingen av cellförändringar hos kvinnor mellan 25 och 45 år som fick alla tre doser av vaccinet och

som följdes i mer än 2 år. Gardasil är för närvarande godkänt för prevention av fyra HPV-typer, varav två är relaterade till cervixcancer. Dessa fynd antyder att vaccination kan vara av värde för en större grupp kvinnor än man tidigare trott. Studier pågår för att fastställa hur lång tid vaccinet ger skydd mot cervixcancer, vilket är av vikt för att beräkna kostnadseffektiviteten hos kvinnor äldre än 26 år.

VIKTIGA FYND

Profylaktisk kirurgi reducerar risken för bröst- och äggstockscancer hos kvinnor med BRCA-mutation.

En samlad analys av tio studier publicerade 1999–2007 bekräftar att profylaktisk kirurgi av äggstockar och äggledare reducerar risken för bröstcancer med 51 procent och risken för äggstocks- och äggledarcancer med 79 procent hos kvinnor med BRCA-mutationer.

Slutsatsen blir att detta skall vara vägledande när det gäller rekommenderad riskreduktion för kvinnliga mutationsbärare. Kvinnor med BRCA-mutation har en livstidsrisk upp till 84 procent för bröstcancer och 46 procent för äggstocks- och äggledarcancer.

LYMFOM OCH HEMATOLOGI

Under förra året rapporterades resultat från flera studier av individualiserad och målsökande behandling av lymfom.

VIKTIGA FYND

BiovaxID förlänger sjukdomsfri överlevnad vid follikulärt lymfom.

En fas III-studie med åtta års uppföljning visade att BiovaxID förlängde den sjukdomsfria överlevnaden till 44 månader hos tidigare obehandlade patienter med follikulärt non-Hodgkins lymfom, jämfört med 31 månader för patienter i kontrollgruppen, en ökning med 47 procent.

BiovaxID är individanpassat cancertvaccin som framställs ur en vävnadsbiopsi från varje tumör och som riktar sig mot proteiner som endast uttrycks av maligna B-celler. Ytterligare studier behövs för att utvärdera effekten av BiovaxID för patienter som behandlats med rituximab, vilket patienterna i denna studie inte hade.

Pralatrexat visades krympa T-cellslymfom.

Fas II-studien PROPEL rapporterade att pralatrexat krympte tumörer hos 29 procent av patienterna med perifert T-cellslymfom som hade kvarvarande tumör eller recidiv efter konventionell behandling. Komplet

regress uppnåddes hos 11 procent av patienterna. Pralatrexat fungerar genom att hämma ett protein kallat RFC-1, vilket är överuttryckt i lymfomassocierade T-celler.

Fostamatinib visar lovande effekt vid lymfom och akut leukemi.

Fostamatinib hör till en lovande ny klass av målrikade läkemedel för behandling av lymfom och kronisk leukemi och verkar genom att hämma det immunaktiva enzymet Syk-kinas. En fas I-studie visade respons hos 54 procent av patienterna med kronisk lymfatisk leukemi, 21 procent med diffust storcelligt B-cellslymfom, 11 procent med mantelcellslymfom och 10 procent med follikulärt lymfom med en median progressionsfri överlevnad på 4,5 månader. Fostamatinib tolererades väl och är ett av de första perorala målrikade läkemedlen som visat effekt vid lymfom.

HUVUD-HALSCANCER

Ett starkt samband har visats mellan cancer i övre halshalsen och HPV-infektion. Studier under det senaste året har utvärderat nya målriktade terapier och nya behandlingskombinationer.

GENOMBROTT

Tillägg av cetuximab till första linjens kemoterapi förlänger överlevnaden för avancerad huvud-halscancer.

Cetuximab är för närvarande godkänt som singelbehandling för recidiverande eller metastaserad huvud-halscancer som inte svarar på platinummerapi. En fas III-studie med 442 patienter (EXTREME) visade att patienter med recidiverande eller metastaserad huvud-halscancer som fick cetuximab som tillägg till cisplatin eller karboplatin plus fluorouracil i första linjen hade 20 procent bättre totalöverlevnad och 46 procent ökad progressionsfri överlevnad jämfört med patienter som fick kemoterapi.

Biverkningar som hypomagnesemi, hudrodnad, infusionsreaktioner och sepsis var vanligare i cetuximabgruppen, men behandlingsrelaterad död var vanligare hos patienter som enbart fick kemoterapi. Resultaten från denna studie påverkar klinisk praxis då det visat sig svårt att med kemoterapi förbättra överlevnaden i denna patientgrupp.

VIKTIGA FYND

Oralt HPV-test visar sig lovande vid screening för viss huvud-halscancer.

Fyndet i en ny studie tyder på att ett enkelt test i framtiden kan användas för att upptäcka oral HPV-

infektion och potentiellt identifiera personer som löper högre risk för viss huvud-halscancer. Kunskap om HPV-status blir viktigare att beakta i utvärderingen av behandlingar för patienter med huvud-halscancer eftersom HPV-positiva tumörer svarar bättre på behandling.

Patienter stratifieras nu efter HPV-status i kliniska prövningar och under förra året visades patienter med HPV16-positiv huvud-halscancer hade större sannolikhet att ha mätbara nivåer av virus i saliv jämfört med HPV16-negativa patienter. Patienter med HPV16-positiva tumörer hade också större sannolikhet för att ha andra högrisk HPV-stammar. Även om uppföljningen bara var 21 månader var risken att drabbas av sekundär cancer lägre i den HPV16-positiva gruppen.

Gefitinib är inte bättre än metotrexat för att öka överlevnaden vid återfall vid skivepitelcancer.

Trots att huvud-halscancer överproducerar EGFR visar en ny studie att behandling med EGFR-hämmaren gefitinib inte ökar överlevnaden jämfört med den historiska standardterapin metotrexat. En fas III-studie med 486 patienter fann att överlevnaden hos patienter som fick gefitinib var 6 månader för gefitinib i olika doser och 7 månader för patienter som fick metotrexat.

LUNGCANCER

Det senaste året har ett antal studier identifierat mutationer som kan bidra till optimal behandling för patienter med lungcancer och en stor klinisk studie identifierade den första underhållsbehandlingen som signifikant förlänger överlevnaden.

GENOMBROTT

Underhållsbehandling med pemetrexed förbättrar överlevnaden för subgrupper med avancerad icke-småcellig lungcancer.

En stor fas III-multicenterstudie visade att patienter med icke-småcellig lungcancer i stadium III och IV som fick underhållsbehandling med pemetrexed till progress, levde i median 16 månader jämfört med 10 månader för patienter som fick placebo. Dessa resultat har potential att ändra behandlingsstrategin för patienter med icke-småcellig lungcancer. Underhållsbe-

handling med pemetrexed i gruppen småcellig lungcancer visar dock ingen effekt.

Tumörernas mutationsstatus förutser terapisvar.

Data från Iressa Pan-Asia-studien visade för första gången att asiatiska patienter med icke-småcellig lungcancer och mutationer i EGFR som var icke-rökare eller endast rökte lite uppvisade bättre resultat vid gefitinibbehandling i första linjen än patienter vars tumörer saknade EGFR-mutation. Median progressionsfri överlevnad var 10 jämfört med 6 månader.

Omvänt klarade sig patienter utan EGFR-mutationer bättre med konventionell kemoterapi (karboplatin/paklitaxel) med median progressionsfri överlevnad 6 jämfört med 2 månader för gefitinibgruppen.

VIKTIGA FYND

Translokation av EML4-ALK-generna förutser behandlingssvar med en peroral ALK-receptorkinashämmare.

En fas I-studie visade att patienter med denna genfusion svarar på behandling med PF-02341066, en målriktad ALK-receptorkinashämmare. Partiell re-

spons påvisades hos 10 av 19 patienter med icke-småcellig lungcancer (53 procent). Större studier kommer att utvisa om resultaten kan bekräftas och ger överlevnadsfördel. Ingen av dessa patienter hade EGFR-mutationer och de representerar således en ny grupp av lungcancerpatienter som kan ha nytta av ALK-receptorkinashämmare.

MELANOM

VIKTIGA FYND

Terapeutiskt vaccin ökar behandlingssvar och bromsar melanomtillväxt.

Ett nytt terapeutiskt vaccin som förstärker immunförsvarets förmåga att angripa melanom minskar progression. Preliminära data från en fas III-studie visar att tillägg av peptidvaccinet gp100:209-217(210M) till standardterapi med interleukin-2 mer än fördubblade svarsfrekvensen (från 10 procent till 22 procent). Vaccingruppen visade också längre progressionsfri (13 månader) och total (17 månader) överlevnad än interleukingruppen (2 respektive 3 månader).

PLX4032 är mest effektiv för patienter med BRAF-mutationer.

En fas I-studie visar att en ny oral substans som riktar sig mot enzymet BRAF-kinas ger tumörminskning hos melanompatienter med mutationer i BRAF-genen. Forskare rapporterar att fem av sju patienter vars melanom innehöll V600E-mutationen i BRAF-genen uppvisade tumörminskning (upp till 83 procent regression i upp till 14 månader), medan patienter utan mutationer inte hade nytta av substansen. BRAF-mutation finns i 60 procent av melanom och studien är den första som visat klinisk nytta av en substans rikad mot BRAF vid melanom.

CNS-CANCER

Det senaste året har ett antal viktiga studier lett till nya behandlingsmöjligheter vid glioblastom. Vaccin har visats bromsa tumörerna och genetiska avvikelser kartläggs i pågående projekt. Viktiga framsteg togs också när det gäller neuroblastom där den första effektiva immunoterapien rapporterades.

GENOMBROT

Bevacizumab godkänt för behandling av glioblastom.

Godkännandet omfattar bevacizumab som singelterapi för tidigare behandlade glioblastom och baseras på studier som visade effekt på patienter med avancerade glioblastom. En fas II-studie, visade att patienter som tidigare behandlats med temozolomid och strålbehandling hade en median progressionsfri överlevnad på 31 veckor efter att ha fått bevacizumab vilket är signifikant längre än med andra tillgängliga behandlingar.

Första effektiva immunoterapien för neuroblastom.

En ny immunoterapi visades minska risken för återfall och förlängde överlevnaden för patienter med högrisk neuroblastom. En fas III-studie visade att en antikroppsbasead immunoterapi, med den chimära anti-GD2 antikroppen ch14.18, minskade risken för återfall

och ökade totalöverlevnaden. Antikroppen riktar sig mot ett specifikt glykoprotein (GD2) på neuroblastomceller och stimulerar det egna immunförsvaret. Efter två år levde 86 procent av patienterna i immunoterapigruppen jämfört med 75 procent av patienterna i standardterapigruppen.

VIKTIGA FYND

Glioblastomgenetik kartlagd.

Cancer Genome Atlas har identifierat ett antal genetiska mutationer som karakteriserar glioblastom, en kartläggning som kan komma att hjälpa till i utvecklingen av målriktade terapier. I en analys av 206 tumörer påvisades 91 återkommande mutationer, bland annat i *ERBB2*, *NF1*, *TP53* och *PIK3R1*.

Terapeutiskt vaccin bromsar cancertillväxt och förlänger överlevnaden för patienter med glioblastom.

Behandling med ett nytt vaccin som riktar in sig på ett avvikande protein i glioblastom ökade progressionsfri och total överlevnad. Temozolomid, strålbehandling och ett vaccin riktat mot ett protein kallat EGFR variant III (EGFRvIII) ledde till en median progressionsfri överlevnad på 14 månader och en totalöverlevnad på 29 månader. EGFRvIII uttrycks i ungefär hälften av alla glioblastom och författarna rekomen-

CANCERPREVENTION OCH SCREENING

2009 gav studier ny insikt vad gäller värdet av PSA-test för prostatacancer och risken för falskt positiva resultat i samband med cancerscreening. Andra studier undersökte nyttan med vitaminer och mineraltillskott för att förhindra cancer. Dessutom utgav ASCO och AUA (amerikanska urologföreningen) nya riktlinjer för användningen av 5- α -reduktashämmare (5-ARI) för att minska risken för prostatacancer.

VIKTIGA FYND

Slutsatsen från två stora studier är att PSA-test har liten, om någon, effekt när det gäller minskad mortalitet vid prostatacancer.

Båda studierna bekräftar att PSA-screening kan leda till diagnos av långsamväxande tumörer och därmed potentiellt leda till onödig behandling. Dessa fynd talar för att det är viktigt att vara införstådd med för- och nackdelarna med screening innan man bestämmer sig för att ta ett PSA-prov.

Sju till tio års uppföljningsdata rapporterades från "The Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial", vilken randomiserade mer än 76 000 personer till antingen årlig PSA-screening och prostatapalpation eller till sedvanligt omhändertagande. Tjugotvå procent fler cancrar upptäcktes hos män som erbjöds screening jämfört med dem i jämförelsegruppen, men mortaliteten i prostatacancer skiljde sig inte signifikant mellan de två grupperna.

"The European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer", som observerade 182 000 män i median 9 år visade att incidensen av prostatacancer hos män som erbjöds PSA-screening i snitt vart fjärde år var 8 procent jämfört med 5 procent hos män som inte screenades. Risken att dö av prostatacancer var 20 procent lägre i screeninggruppen (0,35 per 1 000 personår) jämfört med kontrollgruppen (0,41 år per 1000 personår). Detta innebär att 1 410 män måste screenas för att förhindra en prostatacancerdöd efter 9 års uppföljning.

NOTERBARA FRAMSTEG

Riktlinjer rekommenderar diskussion kring användning av 5-ARIs för att minska prostatacancerrisk.

ASCO och AUA gav ut gemensamma riktlinjer för användningen av 5- α -reduktashämmare (finasterid) för att minska risken för prostatacancer. Dessa evidensbaserade riktlinjer rekommenderar friska män som screenas regelbundet för prostatacancer och har ett initialt PSA-värde på 3,0 ng/ml eller lägre och är symtomfria, att diskutera användningen av en 5-ARI för att förhindra prostatacancer med sin läkare.

5-ARIs sänker nivåerna av dihydrotestosteron, ett hormon som kan främja tillväxt av prostatacancer. Den stora randomiserade Prostate Cancer Prevention Trial visade att finasterid kan minska den relativa risken för att utveckla prostatacancer med cirka 25 procent. Även om den studien också diskuterade risken att 5-ARIs kunde inducera aggressiva tumörer sammanfattade ASCO/AUA:s panel genomgången med att 5-ARIs troligen inte var orsaken.

Kosttillskott tycks inte kunna minska cancerrisken.

Två kliniska studier fann inga hållpunkter för att vitamin- och mineraltillskott minskar cancerrisken. Den ena studien, som observerade mer än 35 000 män, fann att varken selen eller vitamin E minskade risken för prostatacancer efter drygt fem års uppföljning. Den andra studien följde 160 000 kvinnor i åtta år och visade att kvinnor som tog multivitamin inte hade minskad risk för bröst-, kolorektal-, endometrie-, lung- eller äggstockscancer.

Länk till hela rapporten:

<http://jco.ascopubs.org/cgi/reprint/27/35/6052>

Testa dig själv

Tumörformer med genombrott/viktiga fynd

Ventrikelcancer

Gliom

Huvud-halscancer

Kolorektalcancer

Icke-småcellig lungcancer

Ovarialcancer

Lymfom

Njurcancer, andra linjen

Prostatacancer

Malignt melanom

Nya behandlingsprinciper

Ny tumörtyp känslig för trastuzumab

Bevacizumab i singelterapi effektivt

Cetuximab ger överlevnadsvinst

Bevacizumab fungerar inte adjuvant

Underhållsbehandling med pemetrexed förbättrar överlevnaden

Behandla vid recidiv, inte pga förhöjd nivå av biomarkör

Första orala målriktade behandlingen i denna tumörtyp

mTOR-hämmaren everolimus effektiv

Analys av cirkulerande tumörceller kan förutse prognosen

BRAF-kinashämmare effektiv

MEF NILBERT, PROFESSOR, ONKOLOGISKA KLINIKEN, UNIVERSITETSSJUKHUSET I LUND OCH LUNDS UNIVERSITET OCH KLINISKT FORSKNINGSCENTER, HVIDOVRE HOSPITAL, KÖPENHAMNS UNIVERSITET



Summering av framgångar inom individanpassad och målriktad behandling

Onkologi är inte längre en disciplin där "en-behandling-för-alla" gäller. Ökad vetenskaplig förståelse för biologin bakom cancer ger nu forskare möjlighet att utveckla riktade behandlingar baserade på den genetiska profilen i en enskild tumör.

GENOMBROTT

Som genombrott inom området individanpassad och målriktad behandling klassas:

- Första målriktade behandlingen för magsäckscancer. För första gången har trastuzumab (Herceptin) visat effekt i en annan cancertyp än bröstcancer. I en stor klinisk prövning visades trastuzumab i kombination med standardkemoterapi öka överlevnaden med 26 procent hos de patienter vars tumörer uttryckte höga nivåer av HER2.
- Den första effektiva immunoterapien för neuroblastom. En antikroppsbasead immunoterapi (anti-GD2 ch 14.18) som binder till en cancercellsspecifik glykolipid och förmår kroppen att attackera tumörceller visade sig minska risken för återfall och öka överlevnaden med 20 procent vid högrisk neuroblastom.
- Cetuximab förbättrar överlevnaden vid avancerad huvudhalscancer. I den första randomiserade studien som visat en förbättring av överlevnad på över 30 år gav tillägg av cetuximab till kemoterapi en ökning med 20 procent och den progressionsfria överlevnaden ökade med 46 procent jämfört med enbart kemoterapi.
- Effekten av gefitinib vid lungcancer kopplas till EGFR-status. En stor multicenterstudie visade att gefitinib i första linjen bromsar progression vid icke-småcellig lungcancer och att svaret är kopplat till EGFR-mutationer. Särskilt tydlig var effekten hos asiater och icke-rökare. Man fann också att patienter som saknade EGFR-mutationer svarade bättre på standard kemoterapi.
- Två nya målsökande behandlingar godkändes för njurcancer och glioblastom. Bevacizumab godkändes som singelterapi för tidigare behandlade glioblastom och är det första nya läkemedlet på ett decennium för denna cancertyp. Bevacizumab godkändes också, i kombination med interferon, för behandling av metastaserande njurcancer. mTOR-hämmaren everolimus godkändes för patienter med progredierande njurcancer efter behandling med andra målsökande terapier.

NYA BEHANDLINGSPRINCIPER

Resultaten av flera kliniska studier som visar på nya behandlingsmöjligheter för pankreascancer, gallvägscancer, lungcancer och prostatacancer presenterades.

- Resultat från den största studien någonsin på avancerad gallvägscancer bekräftade att kombinationen gemcitabin och cisplatin är den mest effektiva med både ökad överlevnad och minskad progression med nästan en tredjedel, jämfört med enbart gemcitabin.

- Underhållsbehandling med pemetrexed förbättrar överlevnaden med 50 procent jämfört med placebo vid avancerad icke-småcellig lungcancer.

- Strålbehandling efter prostatektomi förbättrar prognosen vid prostatacancer i tidigt stadium. Risken för spridd cancer minskar och överlevnaden ökar med nästan 30 procent i en stor studie som följt patienterna i median i 13 år.

CANCERPREVENTION OCH SCREENING

Flera studier sprider nytt ljus över möjligheter och begränsningar vid cancerprevention, diagnostik och uppföljning.

- PSA-test har minimal effekt på mortalitet vid prostatacancer. Frågan om värdet av rutintestning har debatterats i över 20 år, men två stora screeningstudier visar att PSA-test har liten, om någon, effekt på risken att dö i prostatacancer. Snarare riskerar man överdiagnostik och behandling av långsamväxande sjukdom med tveksam nytta. Dessa resultat kommer att påverka risk-nytta-överbäganden vid PSA-testning.
- Ovarialcancerbehandling baserad på ökade nivåer av proteinet CA-125 i blodet förbättrar inte överlevnaden. Analys av CA-125-nivåer har varit rutin för att upptäcka återfall, men en stor studie visar att start av behandling baserat på ökade CA-125-nivåer inte förbättrar överlevnaden jämfört med behandlingsstart vid symtom, vilket kan bespara kvinnor både oro och kostnader förknippade med täta kontroller och biverkningar vid tidigt insatt behandling.
- HPV-vaccin är effektivt hos äldre kvinnor. Gardasil rapporteras minska risken för HPV infektion, cervixcancer och andra HPV-relaterade sjukdomar också hos kvinnor mellan 25 och 45 år som inte varit infekterade med de stammar som vaccinet skyddar mot. Dessa fynd antyder att vaccination kan vara fördelaktigt för en större grupp kvinnor än man tidigare trott.

STORA STUDIER

Stora studier ger ny kunskap vid behandling av kolorektalcancer och bröstcancer.

- Adjuvant behandling med bevacizumab förebygger inte återfall i kolorektalcancer hos patienter som genomgått kirurgi. Därmed verkar effekten av angiogeneshämmare skilja sig mellan den adjuvanta och den metastaserande situationen.
- Standard trippel-kemoterapi är överlägsen singelterapi hos äldre kvinnor med tidig bröstcancer. Det har spekulerats i om singelbehandling med capecitabin är lika effektivt och mer tolererbart än trippel-kemoterapi. En stor jämförande studie visade att standardterapi är avsevärt mer effektiv men ger fler biverkningar än singelterapi.



Under pågående cytostatikabehandling av skelettmetastaser inkom patienten Eva medvetslös, febril och nackstyv. Bedömningen efter undersökning blev multipla hjärnmetastaser, och högdos kortisonbehandling inleddes. Samtidigt gjordes en akut lumbalpunktion, som visade på en bakterieinfektion. Patienten visade sig ha en Listeriainfektion, som hon sedan sakta återhämtade sig ifrån efter behandling.

Fallet visar hur viktigt det är att tänka i andra banor än bara själva grundsjukdomen cancer.

FALLBESKRIVNING

Hjärnmetastaser eller infektion?

Eva drabbades av en bröstcancer 2003 vid 61 års ålder. Hon opererades med modifierad radikal mastektomi. Tumören var ER-positiv och hon fick adjuvant tamoxifen. 2007, vid 65 års ålder, vårdades Eva på sjukhus för en oklar reumatologisk åkomma med hög sänka och omfattande ledbesvär. Sedvanliga antiflogistika hjälpte inte särskilt bra.

2008 diagnostiserades multipla skelettmetastaser. På grund av starkt nedsett allmäntillstånd och snabbt progredierande skelettmetastasering valde man att starta med cytostatikaregimen FEC (5 fluorouracil, cyklofosamid och epirubicin). Eva blev dramatiskt förbättrad, hon blev momentant av med sina ledbesvär och upprepade röntgenundersökningar visade på god effekt av behandlingen.

Efter att maximal dos av epirubicin givits bytte man till liposomalt doxorubicin (Caelyx). Hormonbehandlingen bedömdes som ett sämre alternativ på grund av att patienten fick ledbesvär av svårartad natur vid varje försök att avstå från kemoterapi.

Tre veckor efter den första och enda Caelyxbehandlingen inkom patienten medvetlös, febril och nackstyv. Akut datortomografi visade ödem i capsula interna runt en två centimeter stor, oregelbunden, kontrastladdande expansivitet samt fyra centimeterstora kontrastfyllda vitsubstanslesioner.

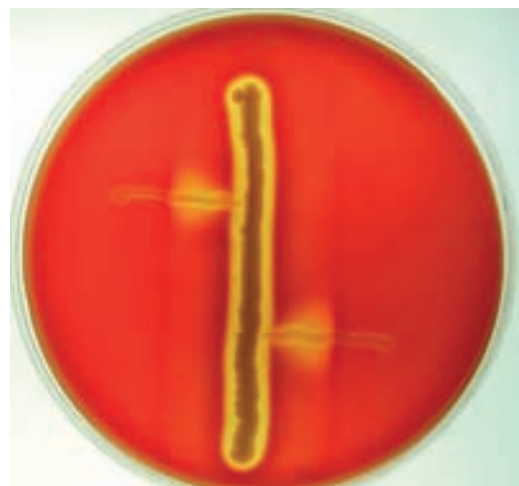
Bedömningen blev multipla hjärnmetastaser och högdos kortisonbehandling

inleddes. Man övervägde att remittera patienten för extern strålbehandling av hjärnan. På grund av den höga febern och samtidig pneumoni och diskrepans mellan CT-bilden och de dramatiska symptomen gjordes en akut lumbalpunktion som visade på infektiös genes. Man startade omedelbart piperacillin-tazobaktam-behandling.

Blododling visade grampositiva stavar och efter fyra dygn fick man besked att det rörde sig om *Listeria monocytogenes*. MR hjärna bekräftade diagnosen cerebrit med abscess förenlig med CNS-listerios. Behandlingen ändrades till ampicillin som dock förorsakade trombocytopeni varvid man bytte till trimetoprim.

Patienten vårdades på sjukhus i sex veckor och hämtade sig sakta, var de första veckorna helt afatisk, men talet återkom och även styrka och gångförmåga. Antibiotikabehandlingen pågick i flera månader. Upprepade MR visade på sakta återgång av hjärnlesionerna.

Listeria monocytogenes finns framförallt i opastöriserad ost och kan utgöra ett hot för gravida och immunsupprimerade patienter. I det här fallet fick man ingen förklaring på hur patienten fått infektionen. Fallet belyser vikten av att tänka i andra banor och inse att en cancerpatient kan drabbas av annat än komplikationer till cancersjukdomen!



ELISABET LIDBRINK, ÖVERLÄKARE, RADIUMHEMMET, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, SOLNA



JAN CARLSSON, BITR.ÖVERLÄKARE, RADIUMHEMMET, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, SOLNA

Karolinska Hematology Seminar VIII

26 – 27 augusti 2010, Rånäs slott, Rimbo

Hematologiskt Centrum vid Karolinska Universitetssjukhuset arrangerar, med stöd av Roche AB, ett tvådagars hematologiseminarium. Årets seminarium kommer som vanligt att innehålla State-of-the-art föreläsningar och ge tillfälle till många fördjupade diskussioner och utbyten av erfarenheter.

Teman för i år är KLL, multipelt myelom, AML, hemoglobinopatier, mediastinala tumörer och infektioner. Årets seminarium gästas också av professor Georg Klein som kommer att tala om forskarens motivation.

De övriga inbjudna föreläsarna är internationellt ledande inom respektive område: Föreläsarna är Michael Hallek Tyskland, Jésus San Miguel Spanien, Bob Löwenberg Nederländerna, Paul Telfer England, Peter Johnson England och Peter Donnelly Nederländerna.

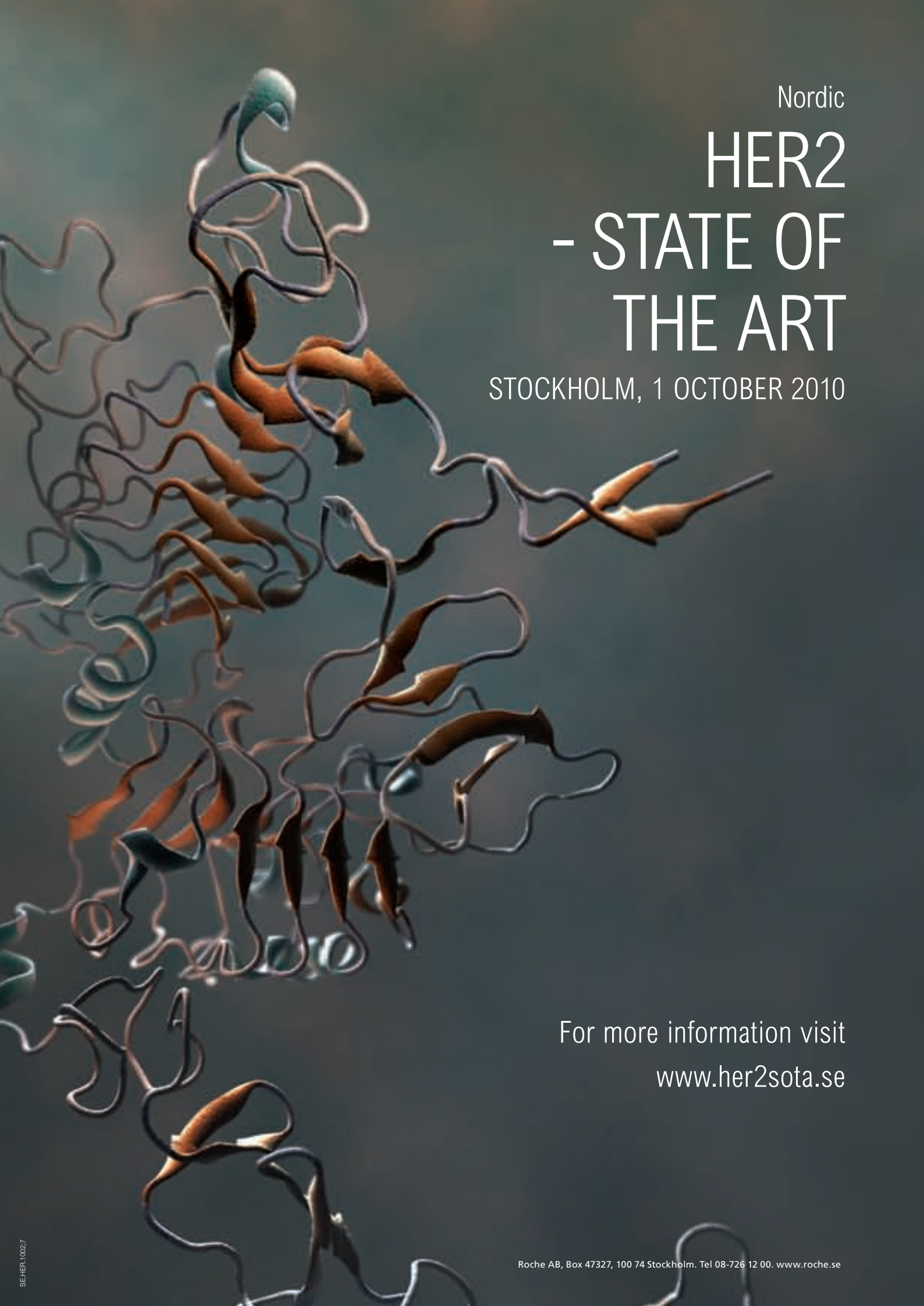
Det åttonde Karolinska Hematology Seminar äger rum **26 - 27 augusti 2010 på Rånäs slott i Rimbo**. Kostnaden för deltagande är 2200 kr, varav 1000 kr avser seminarieavgift och 1200 kr avser 50 % av kost och logi. Sista anmälningssdag är **30 april**. Anmälningssblanketter och detaljerat program har skickats till huvudman, vars godkännande krävs för deltagande.

Magnus Björkholm
magnus.bjorkholm@karolinska.se

Lotta Humble
lotta.humble@roche.com



IPULS har granskat och godkänt denna utbildning.
Fullständig utbildningsbeskrivning finns på www.ipuls.se
IPULS nr 20100023



Nordic

HER2 - STATE OF THE ART

STOCKHOLM, 1 OCTOBER 2010

For more information visit
www.her2sota.se

FORSKNINGSSTIPENDIUM 2010

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

Vem kan söka?

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

En komplett ansökan inklusive curriculum vitae och resursintyg från verksamhetschef skall insändas i 6 exemplar och vara stipendiekommittén tillhanda senast den 12 maj 2010. Ansökningsblankett kan hämtas på www.sfhem.se.

Ansökningshandlingarna sänds till: Svensk Förening för Hematologis ordförande:

Martin Höglund
VO Hematologi (50C)
Akademiska Sjukhuset
751 85 Uppsala

Stipendiekommittén består av:

Docent Martin Höglund, föreningens ordförande, Akademiska Universitetssjukhuset, Uppsala
Professor Magnus Björkholm, Karolinska Universitetssjukhuset Solna, Stockholm
Docent Dick Stockelberg, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg
Professor Richard Rosenquist, Rudbecklaboratoriet, Uppsala Universitet, Uppsala
Docent Bo Björkstrand och Lotta Humble, Roche AB, Stockholm

Tillkännagivande:

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

Har du frågor kring stipendiet är du välkommen att kontakta

Bo Björkstrand, medicinsk terapiområdeschef Roche AB (bo.bjorkstrand@roche.com),
produktchef Lotta Humble (lotta.humble@roche.com)
eller föreningens ordförande Martin Höglund (martin.hoglund@medsci.uu.se)



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

Till patienter med KML i kronisk fas med resistens eller intolerans mot imatinib



En tablett. En gång dagligen.
Kan tas med eller utan mat och dryck.

SPRYCEL[®]
dasatinib

100 mg en gång dagligen.
En enkel dosering för dina KML-patienter.

Sprycel[®] (dasatinib) Proteinkinashämmare, ATC-kod L01XE06.

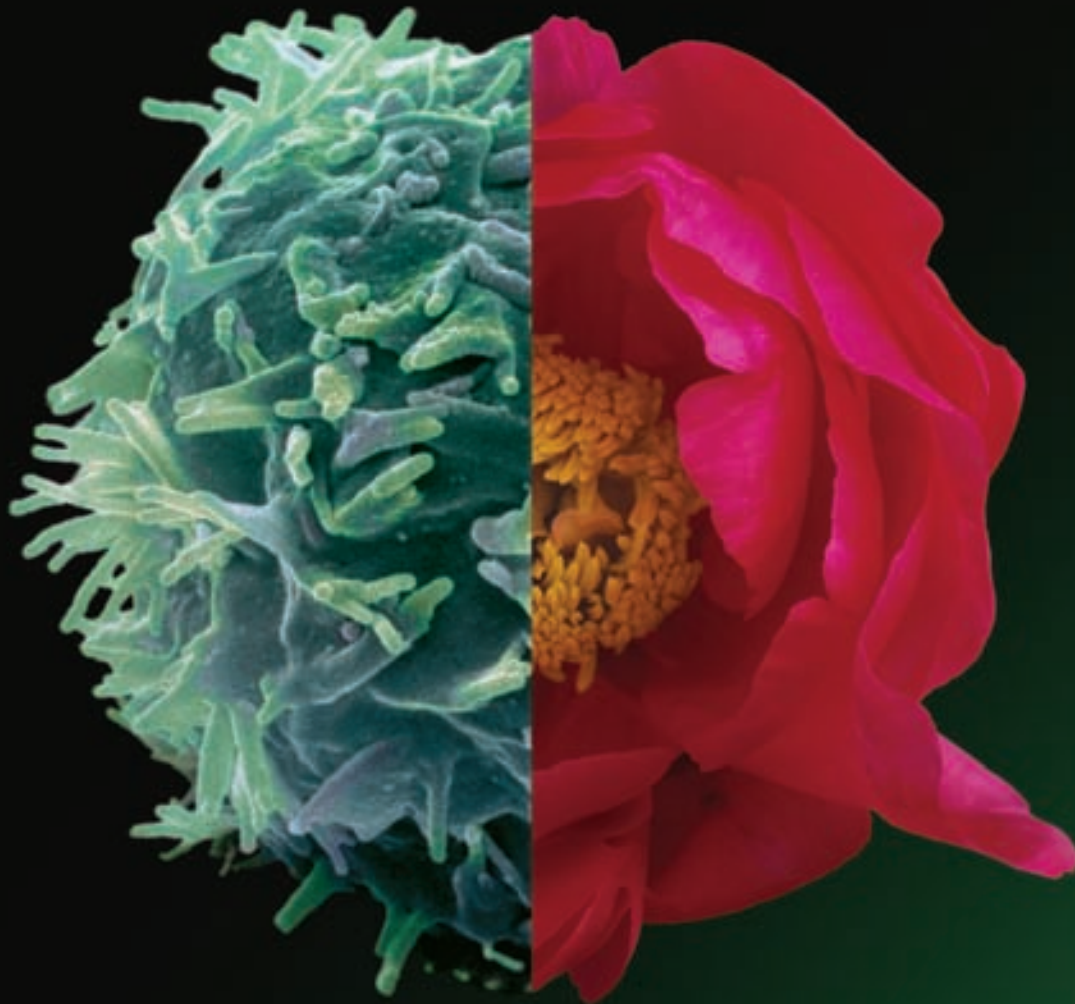
Indikationer: Sprycel är indicerat för behandling av vuxna med kronisk myeloisk leukemi (KML) i kronisk fas, accelererad fas eller blastkris, med resistens eller intolerans mot tidigare behandling inklusive imatinib mesylat. Sprycel är också indicerat för behandling av vuxna med Philadelphia-kromosom-positiv (Ph+) akut lymfatisk leukemi (ALL) och lymfoid blastisk KML med resistens eller intolerans mot tidigare behandling. Varningar/försiktighet: Behandling ska inledas av läkare med erfarenhet av att diagnostisera och behandla patienter med leukemi. Dosminskning kan behövas i vissa fall av påverkan på blodbildningen eller vid svår vätskeretention. Sprycel kan interagera med läkemedel som metaboliseras av CYP3A4. Styrkor och förpackningar: 20 mg, 50 mg och 70 mg: 60 filmdragerade tabletter/förp. 100 mg: 30 filmdragerade tabletter/förp. Ytterligare information: Sprycel är receptbelagt och förmånsberättigat. För fullständig information och pris, se www.fass.se. Texten är baserad på produktresumé: 20 januari 2010.

Bristol-Myers Squibb, Box 15200, 167 15 Bromma, Tel. 08-704 71 00



Bristol-Myers Squibb

Tel. 08-704 71 00 www.bms.se



Att blockera signalvägar på insidan ger hopp om livet på utsidan

Tyverb i kombination med capecitabin erbjuder en behandlingsmöjlighet för ErbB2 (HER2)-positiv avancerad eller metastaserande bröstcancer, där patienten tidigare fått antracyklin och taxan samt trastuzumab behandling vid metastaserad sjukdom.

Tyverb (lapatinib) R_x, EF

Indikation; Tyverb i kombination med capecitabin är indicerat för behandling av patienter med avancerad eller metastaserad bröstcancer, vars tumörer överuttrycker ErbB2 (HER2). Patienterna skall ha progredierat i sin sjukdom efter tidigare behandling som måste ha innehållit antracyklin, taxan och behandling med trastuzumab vid metastaserad sjukdom.
Dosering; 5 tabletter per dag kontinuerligt till progress.
Styrka och förpackning; 250mg per tablett, 70 tabletter per förpackning.
Texten är från produktresumén 090226.

För fullständig information om varningar, föreskrifter och aktuellt pris var god se:
www.fass.se

Referens:
Tyverb produktresumé, SPC 2008