



SCAN-B-projektet - utvecklar nya diagnostiska test

Translationell forskning vid lungcancer

Kirurgi förbättrar prognosen vid levermetastaser

GIST – en behandlingsöversyn

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).

 **sobi**
SWEDISH ORPHAN BIOVITRUM

112 76 Stockholm, Tfn 08-697 20 00
www.sobi.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).

ledare



Cancervård i topp

Häromdagen kom jag att tänka på att det som står i dagstidningarna om cancer i de allra flesta fall handlar om någon stackars patient som blivit felbemött, felbehandlad eller behandlad för sent. Detta är förstås beklagligt och något vården ständigt måste jobba med för att förhindra.

Men, när nyheten att Sverige ligger i topp vad gäller överlevnad i cancer i Europa presenterades i början av året blev det inga jätterubriker på löpsedlarna. Jag vet, så fungerar journalistiken.

Men faktum är att fler överlever cancer i Sverige, Finland och Norge än i något annat land i Europa. I de tre nordiska länderna lever 57 procent av patienterna minst fem år efter det att ni, kära läsare, hittat deras cancer, visar en analys av 2,7 miljoner cancerfall från 23 länder under drygt tio år.

Det tycker jag är värt att uppmärksamma! Allra helst som den nationella cancerstrategin och all den forskning som pågår både i Sverige och internationellt förhoppningsvis leder till att de här siffrorna i framtiden blir distanserade med råge.

I detta nummer kan ni läsa om hur långt Sveriges kommuner och landsting har kommit när det gäller överenskommelsen med regeringen om ett antal utvecklingsarbeten för att stärka arbetet mot cancer. Dessutom har vi en hel del artiklar med forskningsinriktning kring exempelvis neuroendokrina tumörer, bröst- och lungcancer och utvecklingen inom molekylärbiologin.

Efter att ha läst igenom dessa kan man inte annat än tro på en fortsatt topplacering. Trevlig läsning!

Patrik Gustavsson
Chefredaktör

redaktionsråd



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



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



Pär Stattin
Överläkare, Professor
Urologiska kliniken
Norrlands Universitetssjukhus



Elisabet Lidbrink
Överläkare
Radiumhemmet
Karolinska Universitets-
sjukhuset



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

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

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



Onkologi i Sverige är TS-kontrollerad
Upplaga 8400 exemplar

LÅT INTE TILLFRISKNANDET FRÅN CANCERN FÅ ETT OVÄNTAT SLUT



Venös tromboembolism är en av de vanligaste orsakerna till död hos cancerpatienter¹



LMH i minst sex månader rekommenderas för behandling och sekundärprofylax av djup ven-trombos och lungemboli hos cancerpatienter^{2,3}



Fragmin är det enda LMH som har godkänd indikation för behandling och sekundärprevention av VTE hos cancerpatienter⁴

Referenser

1. Khorana A.A., Francis C.W., Culakova E., Kuderer N.M., Lyman G.H., Frequency, risk factors, and trends for venous thromboembolism among hospitalized cancer patients. *Cancer* 2007; 110, 2339-2346.
2. Lyman GH, Khorana AA, Falanga A et al, American Society of Clinical Oncology guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *J Clin Oncol*. 2007; 25: 5490-505.
3. Nicolaides AN et al. Prevention and treatment of venous thromboembolism. International Consensus Statement (guidelines according to scientific evidence). *Int Angiol*. 2006; 25(2): 101-61.
4. www.fass.se

stop

42

70

82

52

76

66

Referat

Neuroendokrin tumörforskning:
Unga forskare imponerade på
NET-konferens 14
Evelyn Pesikan

San Antonio bröstcancermöte
Cytostatika och målriktad
behandling: Nya koncept vid
HER2-positiv bröstcancer 58
Sara Margolin

Endokrina behandlingar: TAM-
RAD-studien väcker förhoppning
om kombinationsterapier 64
Tommy Fornander

Debatt

"Är det brist på pengar som
gör att cancersjuka får vändas
i köer?" 24
*Katarina Johansson, Lena Zetterlund,
Bo Karlsson, Tommy Björk, Karin Jonsson
och Åse Rinman*

Forskning

SCAN-B-projektet: Forskning
som utvecklar nya diagnostiska
bröstcancer-test 26
Åke Borg

Centrum för biovetenskaper:
Dagens cancerforskning
befinner sig bara i början 52
Sten Erik Jensen

Cancerstrategin

SKL: Vi gör svensk cancervård
ännu bättre 32
Gunilla Gunnarsson och Bo Alm

Bröstcancer

Nordiska HERNATA-studien:
Vinorelbin som första linjens
terapi ger lindrigare biverkan 36
Elisabet Lidbrink

Lungcancer

EGFR-hämning vid icke
-småcellig lungcancer:
Translationell forskning
med framgång 42

GIST

Ny sjukdom, ny behandling
och nya utmaningar 70
Mikael Eriksson

Kolorektalcancer

Kirurgi förbättrar prognosen
vid levermetastaser 76
Peter Naredi

Fallbeskrivning

Glöm aldrig att lyssna på
patienten 82

Ledare

Redaktionsråd 4

Notiser

Stipendier 84

BRO Forskningsanslag/
resestipendium
Roche Hematologistipendium

Utbildning

Karolinska Hematology seminar 86

NU TILLGÄNGLIGT: Endos IVEMEND® 150 mg

Starta med antiemetisk regim som inkluderar **Endos IVEMEND med 5 dagars prevention**

Hjälp till att förebygga cytostatikainducerat
illamående och kräkningar innan de uppstår

**EMEND och IVEMEND ges som en del av
kombinationsterapi med följande indikationer:**

- Profylax mot tidigt och sent illamående och kräkningar vid högemetogen cisplatinbaserad cytostatikabehandling vid cancer hos vuxna.
- Profylax mot illamående och kräkningar i samband med måttligt emetogen cytostatikabehandling vid cancer hos vuxna.

EMEND (aprepitant) Antiemetikum efter kemoterapi – substans P-antagonist (Rx; F; SPC Januari 2010) hård kapsel 80 mg, 125 mg, 80 mg + 125 mg. **Dosering EMEND:** Dag 1: Emend 125 mg oralt en gång dagligen en timme före påbörjande av cytostatikabehandling. Dag 2 och 3: Emend 80 mg oralt dagligen.

IVEMEND (fosaprepitant) Antiemetikum efter kemoterapi – substans P-antagonist (Rx; EF; SPC September 2010) Pulver till infusionsvätska 150 mg. **Dosering IVEMEND:** Dag 1 (endast): IVEMEND 150 mg administreras som infusion under 20-30 minuter och inleds cirka 30 minuter innan cytostatikabehandling.

Kontraindikationer: Överkänslighet mot fosaprepitant, aprepitant, polysorbat 80 eller något annat hjälpämne. EMEND/IVEMEND skall ej administreras samtidigt med pimoizid, terfenadin, astemizol eller cisaprid. Aprepitants respektive fosaprepitants hämning av cytokrom P450 isoenzym 3A4 (CYP 3A4) kan resultera i förhöjda plasmakoncentrationer av dessa läkemedel, vilket eventuellt kan orsaka livshotande reaktioner.

Graviditet och Amning: (B:2 och IVa) EMEND/IVEMEND skall användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt. De potentiella effekterna på reproduktion av förändringar av neurokininregleringen är okänd. Amning rekommenderas inte under behandling med EMEND/IVEMEND eftersom data saknas på människa.

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



Box 7125, 192 07 Sollentuna, 08-578 135

EMEND® (aprepitant, MSD) **IVEMEND®** (fosaprepitant dimeglumin, MSD)

Prevention från start

Ny webbplats med information om multipelt myelom på svenska

Varje år får mellan 500 och 600 personer i Sverige diagnosen multipelt myelom. Myelom är en kronisk tumörsjukdom som uppstår i benmärgen, den näst vanligaste blodcancerformen. En ny webbplats, www.mm-info.se ger nu information om vad som orsakar myelom, vilka symtom sjukdomen kan ge och hur patienten och anhöriga påverkas av sjukdomen. (Källa: Janssen)



Leukemicellers telomerer kan visa prognos

Paweł Grabowski, institutionen för medicinsk bioteknik, Umeå universitet, visade i sin avhandling att telomerlängd kan visa prognos hos patienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL), den vanligaste formen av blodcancer hos medelålders och äldre personer: När leukemicellerna har korta telomerer är prognosen signifikant sämre än hos patienter med långa telomerer. Telomerlängden i leukemicellerna kunde också kopplas till specifika genetiska avvikelser med redan känd betydelse för prognosen.

Kromosomernas ändpartier, telomererna, är viktiga för våra cellers genetiska stabilitet. I normala celler förkortas telomererna vid varje celledelning medan cancerceller i regel har en stabil telomerlängd, något som bidrar till att ge cancercellen "evigt" liv.

En cells telomerlängd bestäms av en balans mellan positiva och negativa faktorer, många okända. Korta telomerer har visats vara kopplat till en instabil arvsmassa. Vid förlust av kromosom 17p eller 11q (som innebär väntad dålig prognos) förelåg korta telomerer medan personer med förlust av kromosom 13q (en markör för bättre prognos) visade signifikant längre telomerlängd.

Intressant var att telomerlängden kunde visas vara en prognostisk markör oberoende av dessa faktorer. Det är resultat som har påvisats i olika grupper av KLL-patienter dels från Tyskland, dels från Sverige. (Källa: Umeå universitet)

Fyra miljoner kronor till klinisk patientnära forskning

För fjärde året i rad delar Bröstcancerförningarnas riksorganisation, BRO, ut anslag till klinisk patientnära bröstcancerforskning. Bröstcancerfonden startades 2001 och det började trevande med det blygsamma insamlingsresultatet på 25 000 kronor. I dag, tio år senare, utdelas årligen flera miljoner kronor till klinisk patientnära bröstcancerforskning.

2010 utdelades 4 471 000 kronor i forskningsanslag ur Bröstcancerfonden. Av medel insamlade 2009 återstår 2 229 000 kronor, vilka kommer att delas ut under 2011. I tillägg kommer fem miljoner kronor att delas ut ur Bröstcancerfonden 2011 baserat på insamlade medel 2010. (Källa: BRO)

Cellprovskontroller minskar risken för livmoderhalscancer

Högre deltagande och inkludering av äldre kvinnor med ökad risk i programmet med cellprovskontroller skulle kunna minska sjukligheten och dödligheten i livmoderhalscancer, visar den avhandling som Lena Silfverdal försvarade vid Umeå universitet den 4 mars.

Livmoderhalscancer (cervixcancer) är numera en mindre vanlig sjukdom i Sverige tack vare programmet med regelbundna cellprovskontroller, men fortfarande drabbas årligen ca 450 kvinnor bland vilka ca 140 avlider. Alla kvinnor mellan 23 och 50 år inbjuds till cellprovtagning vart tredje år medan kvinnor mellan 50 och 60 inbjuds vart femte år. Knappt 80% av alla inbjudna deltar. Om förstadiet till cancer upptäcks vid kontrollen opererar man bort det yttersta skiktet av livmodertappen.

Två tredjedelar av de kvinnor som drabbas av livmoderhalscancer har inte deltagit i screeningkontroller enligt riktlinjerna eller är äldre än den övre åldersgränsen. Regelbunden cellprovtagning minskar risken med 60% för livmoderhalscancer och med 80% för avancerad, spridd cancer. Alla typer av livmoderhalscancer kan förebyggas genom cellprovskontrollerna och kvinnor i alla åldrar har nytta av screening, även kvinnor under 30 år och över 60 år.

De kvinnor som deltagit i screeningprogrammet men som ändå drabbas av livmoderhalscancer blir oftast upptäckta i ett tidigt stadium av sjukdomen. En tredjedel av dem har tidigare visat avvikande cellprov, vilket talar för att handläggningsrutinerna av kvinnor med cellförändringar behöver förbättras.

- Kvinnor med avvikande prov har ökad risk att få livmoderhalscancer. Det är viktigt att de inte tappas bort i systemet och att de får en ny inbjudan till uppföljning om de skulle missa ett besök hos gynekolog eller barnmorska. säger Lena Silfverdal som är överläkare vid Kvinnokliniken, Norrlands universitetssjukhus.



Afinitor[®] (everolimus)

Den första godkända behandlingen av avancerad njurcancer vid svikt på VEGF-hämmare^{1,2}

- Afinitor är den första orala mTOR-hämmaren för patienter med avancerad njurcancer^{1,2}
- Vältolererad behandling med låg avbrottsfrekvens (7%)^{1,2}
- 1 tablett 1 gång dagligen.^{1,2}

Referenser: 1. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al; for the RECORD-1 Study Group. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet*. 2008;372:449-456. 2. Afinitor SPC 2010.

Indikationer: R F ATC kod: L01XE10 Afinitor (everolimus) är indicerat för behandling av patienter med avancerad njurcellscancer, där sjukdomen har progredierat under eller efter behandling med VEGF-hämmare. Beredning: tablett 5 och 10 mg. För ytterligare information beträffande: pris, dosering, kontraindikationer, varningar, försiktighet, biverkningar och hantering se, www.fass.se. Senaste översyn av produktresumé: 2010-03-30


AFINITOR[®]
(everolimus) Tabletter
Byt spår



Aktiv sårsläkning kan påskynda uppkomst av cancer

Aktiva sårsläkningsprocesser kan leda till ökad risk för basalcellscancer i huden. Det visar en ny studie från Karolinska institutet som presenteras i vetenskapstidskriften PNAS.

Kopplingen mellan utveckling av basalcellscancerlika tumörer och sårsläkning har undersökts på möss med samma genetiska förändringar som förekommer i mänskliga tumörer. Resultatet visar att en aktiv sårsläkningsprocess leder till både fler och större tumörer.

Att tumörerna blev större förklaras sannolikt av en generell ökning av celldelningsaktivitet i samband med sårsläkning, och att de kan bli fler av en nyrekrytering av celler med potential att orsaka tumörbildning.

Basalcellscancer (BCC) i huden är den vanligaste cancerformen och tidigare fallrapporter har beskrivit en ökad risk för BCC i samband med både kroniska och akuta sår i huden. Den nya studien från Karolinska institutet beskriver nu för första gången på cellulär nivå hur detta skulle kunna gå till.

– Vi tror att hög exposition för solens UV-strålar i kombination med aktiv reparation av vävnadsskada (sårsläkning) är farligast och något som i ännu högre utsträckning ökar risken för att utveckla basalcellscancer, säger Rune Toftgård, professor vid Karolinska institutet och ansvarig för studien. (Källa: KI)

Forskare vill hitta metod för att förebygga bröstcancer

Karmastudien (Karolinskas mammografiprojekt för identifiering av riskfaktorer för bröstcancer) kommer att löpa över tio år och data samlas in från Helsingborgs lasarett, Karolinska universitetssjukhuset och Södersjukhuset i Stockholm. Under de närmaste två åren ska de tre tillsammans rekrytera 100 000 kvinnor till studien.

– Vi vill hitta ett säkert sätt att hitta de kvinnor som kommer att drabbas av bröstcancer, och på sikt också finna bra förebyggande behandlingsmetoder, säger Per Hall, läkare och professor vid Karolinska institutet. (Källa: Helsingborgs Dagblad)

Lungcancerstudie stoppad av positiva resultat

En oberoende utvärderingskommitté rekommenderade att fas III-studien EURTAC skulle stoppas i förtid då dess primära resultatmått hade uppnåtts. Vid en planerad interimanalys visade det sig att Tarceva signifikant förlängde progressionsfri överlevnad hos patienter med nydiagnosticerad EGFR-positiv icke småcellig lungcancer jämfört med kemo-terapi. (Källa: Roche)



Miljömedicinska priset 2011

Insamlingsstiftelsen Cancer- och Allergifonden delar varje år ut ett miljömedicinskt pris för viktiga insatser inom förebyggande och miljörelaterad cancer- och allergiforskning. Det är nu dags att nominera kandidater till 2011 års pris som kommer att delas ut den 26:e maj vid en ceremoni vid det Kungliga slottet i Stockholm.

Det primära målet med Cancer- och Allergifondens Miljömedicinska pris är att uppmärksamma och främja miljörelaterad forskning av hög kvalitet i Sverige. Resultatet från forskningen ska kraftigt ha bidragit till att öka förståelsen och kunskapen om olika sjukdomsmekanismer och på sikt leda fram till nya behandlingsmetoder mot cancer- och allergisjukdomar. Mottagaren av priset utses av stiftelsens styrelse efter förslag av en beredningskommitté. Priset är ett stipendium på 500 000 kronor som delas mellan två personer.

De medicinska fakulteterna och professorer vid de medicinska fakulteterna i Sverige inbjuds nu att nominera kandidater till Miljömedicinska priset 2011. Nomineraren måste ha inkommit senast den 30 mars 2011.

Nomineringar skall innehålla en kort motivering (högst 2 500 tecken), CV samt kontaktuppgifter (namn på den nominerade, titel, adress och e-post).

Nomineringar skall skickas med vanlig post till:

Cancer- och Allergifonden

Att: Anneli Uhlin

Munkbrogatan 2

111 27 Stockholm

Om du har frågor kontakta gärna Anneli Uhlin:

Tel: 08-300975

E-post: anneli@cancerochallergifonden.se



För patienter med skelettmetastaser
VARDAGEN ÄR VÄRDEFULL
BEHANDLA med **ZOMETA**

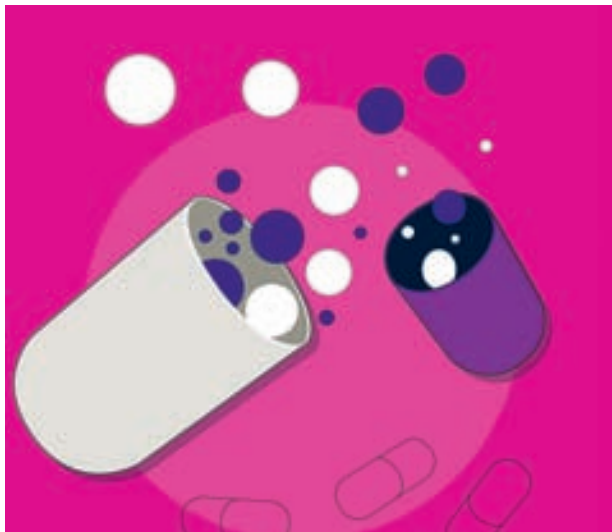
*Skelettkomplikationer kan försämra
livskvaliteten och förkorta överlevnaden,
ge därför dina patienter en skyddande
behandling för skelettet*

Indikationer: Förebyggande av skelettrelaterade händelser (patologiska frakturer, ryggradskompression, strålning av eller kirurgiskt ingrepp i benvävnad eller tumörinducerad hyperkalcemi) hos patienter med avancerade benvävnadsmetastaser. Behandling av tumörinducerad hyperkalcemi. **Kontraindikationer:** Graviditet och amning. Kliniskt betydelsefull överkänslighet mot zoledronsyra, andra bisfosfonater eller ingående hjälpämnen. **Varningar och försiktighet:** Vid behandling för att förebygga skelettrelaterade händelser bör kontroll ske med avseende på serumkreatinin och kreatininclearance före behandlingsstart och serumkreatinin bör kontrolleras fortlöpande före varje behandling. Dosen bör reduceras vid mild till måttligt nedsatt njurfunktion och Zometa rekommenderas inte för patienter med gravt nedsatt njurfunktion ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$). Patienter som behandlas för att förebygga skelettrelaterade händelser bör ges ett dagligt tillägg av kalcium 500 mg och 400 IE av vitamin D. Försiktighet skall iakttas när Zometa används tillsammans med andra potentiellt nefrotoxiska läkemedel. Osteonekros i käken har rapporterats hos patienter, huvudsak cancerpatienter som erhållit behandling med bisfosfonater, inklusive Zometa. En tandundersökning med lämplig förebyggande tandvård bör övervägas innan behandling med bisfosfonater påbörjas hos patienter med samtidiga riskfaktorer. **Dosering:** Rekommenderad dos är 4 mg var 3:e-4:e vecka, koncentratet ska ytterligare spädas med 100 ml natriumkloridlösning 9 mg/ml eller glukoslösning 50 mg/ml. **Förmån, förpackning:** Rx, F. ATC-kod: M05BA08. För fullständig information se www.fass.se. Baserad på SPC daterad 2010-01-25.



Novartis Sverige AB | Box 1150 | 183 11 | TÄBY
Tel 08-732 32 00 | Fax 08-732 32 01 | www.novartis.se

ZOMETA
zoledronic acid 



Positiva data för Afinitor vid neuroendokrina tumörer

Patienter med neuroendokrina tumörer i bukspottkörteln lever mer än dubbelt så länge utan att sjukdomen försämras om de behandlas med Afinitor jämfört med placebo. Ännu efter 18 månader hade ingen tillväxt av tumörer noterats hos 34 procent av patienterna mot 9 procent av dem som fick placebo, visar en studie publicerad i New England Journal of Medicine.

I studien (Radiant-3) ingick 410 patienter med spridd neuroendokrin tumör i bukspottkörteln. De fick antingen Afinitor eller placebo. Resultaten visade att de som fick Afinitor klarade sig mer än dubbelt så länge, 11 månader, utan fortsatt tumörtillväxt jämfört med 4,6 månader för placebo. Risken för fortsatt sjukdomsutveckling minskade med 65 procent. Efter 18 månader fanns ingen fortsatt tumörtillväxt hos 34 procent av patienterna som fick Afinitor jämfört med 9 procent av dem som fick placebo. (Källa: Novartis)

Medel mot avstötning kan lindra cancer

Ett läkemedel som används för att förhindra avstötning efter transplantationer, everolimus, kan också ha effekt vid behandling av patienter med långt framskriden hormonproducerande cancer i bukspottkörteln. Det framgår av en internationell studie som publiceras i New England Journal of Medicine.

– Våra resultat är så bra att man kan förvänta sig att den här behandlingen kommer att ersätta cellgifter vid långt framskriden hormonproducerande cancer i bukspottkörteln, säger Kjell Öberg, professor i onkologisk endokrinologi vid Akademiska sjukhuset och initiativtagare till studien.

Prövningen omfattar 410 patienter från olika delar av världen, varav ett 20-tal från Akademiska sjukhuset. Hälften behandlades med everolimus och hälften fick overksamma placebo-tabletter. Alla patienterna hade tidigare haft andra behandlingar som inte lyckats hejda tumörtillväxten och 90 procent hade fått dottertumörer i andra delar av kroppen.

Everolimus ökade påtagligt chansen för att cancer skulle kunna hållas i schack. Efter 18 månader hade 34 procent av patienterna som fick everolimus inga tecken på att tumörerna vuxit ytterligare, mot bara 9 procent av patienterna i placebo-gruppen. (Källa: UNT/NEJM)

Endast cancerframkallande i vissa länder

Ämnen som kan misstänkas vara hälsovådliga bedöms ofta helt olika i olika länder. Det visar en avhandling från en forskare på KTH. 18 länder och 1 300 ämnen har studerats, och bland annat anses ett ämne vara cancerframkallande i ett land och endast irriterande i ett annat.

Ett exempel är ämnet paradiklorbenzen, som används i exempelvis luftfräschare och toalettförfräsch i Europa, som cancerstämpels på vissa platser men inte andra.

– Det som är förvånande är att skillnaderna är så stora från land till land, säger Linda Schenk, forskare och doktorand på KTH.

Hon pekar på ett annat exempel - halotan - där gränsvärdena också skiljer sig markant. Halotan är en anestesigas för narkos och en amerikansk organisation bestående av yrkeshygieniker (vid namn ACGIH) har satt ett gränsvärde på 50 ppm. I Sverige ligger gränsvärdet på 5 ppm medan Australien bara tillåter 0,5 ppm. Det blir en skillnad med faktor 100, vilket är mycket.

En del av de ämnen som Linda Schenk studerat används inte i Sverige, men ett av dem som gör det är fenyglycidyleter som brukas för att späda epoxiharts, en sorts lim. Detta lim används inom bygg- och anläggningsindustri och elektronikbranschen. I Sverige tillåts 10 ppm, den tidigare omnämnda amerikanska organisationen har satt gränsen vid 0,1 ppm. – Fenyglycidyleter är irriterande mot slemhinnor och kan orsaka kontaktallergier. Många organisationer, däribland International Agency for Research on Cancer, IARC, har även gjort bedömningen att fenyglycidyleter troligen är cancerogen för människor, säger Linda Schenk.

Sammanlagt handlar det om 14 olika ämnen där gränsvärdena skiljer sig med en faktor 100. Linda Schenks har en teori om varför. Hon tillägger att gränsvärden ska sättas konsekvent och rättvist, det är en fråga om etik.

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

Neuroendokrin tumörforskning

UNGA FORSKARE IMPONERADE PÅ NET-KONFERENS



Erfarenhet mötte nyfikenhet, kliniker mötte grundforskare och namnkunniga seniorer applåderade juniorer när Nordic Neuroendocrine Tumour Group (NNTG) i slutet av januari för första gången anordnade en konferens med fokus på unga forskare och deras karriärer. En vänlig, nästan familjär stämning präglade det vetenskapliga symposiet där omkring ett hundra yngre forskare från hela Europa inte bara presenterade sin forskning utan också fick lära sig hur man skriver vetenskapliga artiklar och framgångsrika ansökningar.

NET-work Europe 2011 – a fresh focus on neuroendocrine tumour research – from basic science to clinical application” som hölls på Johannesbergs slott utanför Uppsala lockade deltagare från 12 länder. Initiativet togs av Eva Tiensuu Janson, professor vid Uppsala universitet och en av Sveriges främsta experter på neuroendokrina tumörer, ett relativt smalt men växande medicinskt område.

– Unga forskare möter många problem i början av sina karriärer och handledare kan sällan svara på alla frågor eller hjälpa till med praktiska saker, säger Eva Tiensuu Janson, som också arbetar som överläkare på Akademiska sjukhuset i Uppsala, som hyser ett världsledande Center of excellence för neuroendokrina tumörsjukdomar (NET).

– Med den här konferensen ville vi erbjuda dagens juniorer sådant som många av oss seniorer saknade när vi själva var unga och gröna, det vill säga praktisk vägledning i karriären. Symposiet kan ses lite som ett koncentrat av allt det som handledare och mentorer egentligen bör hjälpa till med.

NÄTVERK VIKTIGT KARRIÄRSTEG

NET Alliance är samlingsnamnet på en internationell satsning för att uppmärksamma neuroendokrina tumörer, NET. NET Alliance har fokus på ökad kännedom, förbättrad diagnostik, utveckling av ny behandling och stöd till patienter och anhöriga. Initiativet kommer från Novartis Onkologi. NET-work Europe 2011 ska bidra till unga cancerforskare fortsatta intresse för det neuroendokrina forskningsområdet.

– Att samla unga forskare för ett sådant här vetenskapligt utbyte är en satsning på framtiden. Vi vill trygga återväxten inom det viktiga NET-området och bidra till att yngre kollegor får ett utökat europeiskt nätverk som ett viktigt steg på vägen, säger Eva Tiensuu Janson.

Deltagarna fick inte bara möjlighet att knyta nya kontakter. De fick dessutom praktiska, handfasta råd om hur man lyckas inom de tre viktigaste områdena i en forskares karriär: att få forskningsanslag, att bli publicerad i ”rätt” tidskrifter och att muntligt presentera sin forskning på ett lockande sätt.

Professor Bengt Westermark, som är ordförande i Cancerfondens forskningsnämnd, berättade vilka kriterier som gäller för att få anslag från Cancerfonden och Bengt Gustafsson, medicinsk chef på Novartis Onkologi, berättade hur man bör göra för att lyckas få forskningsanslag från läkemedelsindustrin.

TIPS OM VETENSKAPLIG PUBLICERING

En forskares framgång mäts oftast i hur många vetenskapliga artiklar man publicerat och den första är en av de viktigaste milstolparna i karriären. Att vägen till att få sitt första alster antaget av en ansedd tidskrift ofta är lång och besvärlig bekräftade Nick Oswald, Edinburgh-baserad redaktör för den ansedda tidskriften *Neuroendocrinology*. Han gav deltagarna en hel del användbara tips om vad man bör tänka på när man skriver artiklar.

– Att bli refuserad är förstås mycket vanligt men vi förklarar alltid varför. Men det räcker inte att bara bli publicerad. För att bli respekterad i forskarvärlden gäller det att bli citerad så många gånger som möjligt och då måste man kunna använda sig av nätverk och sociala medier på ett effektivt sätt, förklarade Nick Oswald som sedan 2007 driver webbplatsen www.BitesizeBio.com för alla som vill lära sig mer om konsten att bli både publicerad och citerad.

Om alla höll lika lysande föreläsningar som Peter Lind, retorikkonsult och lärare i vetenskaplig kommunikation vid Uppsala universitet, skulle hela den akademiska världen vara en roligare plats.

Han ansvarade för en workshop om presentationsteknik och för den unga åhörarskaran visade han med humor och avundsvärd elegans hur man håller en publik fången och vilka trick man kan ta till för att göra en presentation till något annat än en amatörmässig uppläsning av det som alla ändå kan läsa på skärmen. På detta område finns det helt klart mycket kvar att lära för alla, juniorer som seniorer.



– Att satsa på unga forskare och deras karriärer är att satsa på framtiden inom vårt forskningsområde, säger professor Eva Tiensuu Janson, initiativtagaren till det vetenskapliga symposiet NET-work Europe 2011 som samlade omkring hundra yngre forskare från fjorton europeiska länder.

REMISS TILL NET-CENTER

Hur man snabbt kan överföra forskningsresultat från laboratoriemiljö till klinisk praxis är något som alla medicinska områden brottas med. Men när det gäller ovanliga cancerformer som till exempel neuroendokrina tumörer är det ofta extra svårt och tidsödande att ta fram nya läkemedel.

– Vi är alla utsatta för en omfattande byråkrati oavsett var vi befinner oss i Europa och när det handlar om sällsynta sjukdomar är det ännu svårare att få forskningsanslag, sade Ashley Grossman, professor i neuroendokrinologi vid Bartholomews sjukhus i London.

I ett uppskattat middagstal gav han exempel på vad som kan göras för att snabbare kunna erbjuda patienter med neuroendokrina tumörer nya behandlingar.

– Alla våra patienter bör åtminstone en gång remitteras till något av de nya NET-center som nu finns i sex olika länder i Europa. Att skapa stora och välfungerande databaser är det första steget mot såväl nya skraddarsydda läkemedel som utvecklandet av nya prediktionsmodeller.

Presentationerna av abstrakter var uppdelade i tre olika avdelningar, grundforskning, klinisk forskning och nukleär medicin. Doktoranden Jessica Svedlund från Uppsala universitet inledde med redovisning av en studie om hur återfall i den svåra cancerformen parathyroid carcinoma (PC) kan be-



En höjdpunkt för de unga forskarna på konferensen var mötet med Nick Oswald, redaktör för Neuroendocrinology, som talade om konsten att få en artikel publicerad i en ansedd vetenskaplig tidskrift.

handlas med adjuvant epigenetisk terapi i form av den demetylerande agenten Aza.

Sammanlagt sex spännande abstrakter, som bland annat sträckte sig från nya sätt att behandla IBD (inflammatory bowel disease) till nya biomarkörer för att upptäcka mycket små neuroendokrina tumörer, presenterades under denna session som leddes av NET-specialisterna Björn Gustafsson från St Olavs sjukhus i Trondheim, Norge och Gregory Kaltsas från Aten som båda är ledamöter i den vetenskapliga kommittén utsedd av NNTG (Nordic neuroendocrine tumour group) för att arrangera mötet.

Förutom den höga vetenskapliga kvaliteten kännetecknades denna inledande delen av presentationerna av en respektfull och vänlig nyfikenhet från publiken som ställde många initierade frågor. Med tanke på att många av Europas absoluta toppforskare inom det neuroendokrinologiska tumörområdet hörde till åhörarna visade de unga forskarna förvånansvärt lite nervositet i sina framträdanden.

Att få rungande applåder och berömmande ord från personer som professor Bertram Wiedenmann från Berlin, som låg bakom upptäckten av synaptofysin 1985, måste höras till höjdpunkterna i en ung forskares liv.

Metadon Recip

– mot svåra smärttillstånd

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

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

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



Stora databaser är en förutsättning för att kunna ta fram nya behandlingar också för ovanliga tumörsjukdomar, enligt professor Ashley Grossman, från St Bartholemews sjukhus i London.

FOKUS PÅ BIOMARKÖRER

Att majoriteten av de forskningsprojekt som presenterades handlar om nya möjligheter att upptäcka neuroendokrina tumörer är ingen slump. NET är inte bara en relativt ovanlig sjukdom med cirka 500 nya fall per år i Sverige, utan även en sjukdom som karakteriseras av diffusa och långvariga symptom som ofta negligeras av både patienter och läkare.

Tumörerna som utgår från körtelvävnad gör att körtlarna producerar onormalt stora mängder hormon som bland annat kan yttra sig i plötsliga flushes (kraftig rodnad) hos patienten. Ofta dröjer det mellan fyra och sex år från det första sjukdomstecknet till en korrekt diagnos, vilket är en förklaring till att en stor del av NET-forskningen ägnas åt att hitta nya biomarkörer och andra diagnosmetoder.

Under samlingsnamnet målriktad terapi (molecular targeted therapies) höll de två världsledande forskarna Andreas Kjaer från Rikshospitalet i Köpenhamn och Bertram Wiedenmann från Charité i Berlin varsin spännande föreläsning om de senaste vetenskapliga nyheterna inom "molecular imaging" och hur denna teknik kan användas för att ge patienten skräddarsydd behandling, så kallad theranostics (therapy and diagnostic).

– Den absolut största fördelen med PET-tekniken och annan "functional imaging" är att denna diagnosmetod är så skonsam mot patienten jämfört med biopsier och andra ki-



Den unge kirurgen Daniel Kaemmerer från Bad Berka i Tyskland blev glatt överraskad när han vann priset för bästa poster.

POSTERPRIS TILL LOVANDE KIRURG

Daniel Kaemmerer, ung och lovande blivande kirurg vid Zentralklinik i tyska Bad Berka, hade två olika presentationer på NET-work 2011. Han kammade hem priset för bästa poster som presenterade en pilotstudie med 34 patienter där ny PET/CT-teknik med Gallium-68 har använts för en immunhistokemisk analys av olika NET-tumörtyper.

– Detta är förvisso första gången alla fem somatostatin-receptorer har blivit utvärderade i korrelation till immunhistokemisk analys, men jag blev ändå lite förvånad över att just min poster vann. Det måste bero på att just den här speciella PET-tekniken håller på att bli den nya gyllene standarden för diagnostik av neuroendokrina tumörer, sade en mycket glad Daniel Kaemmerer som i sin andra presentation redovisade spännande resultat från försök med ny, radiostyrd operationsteknik.

– Vi har visat att denna interoperativa metod kan användas för att upptäcka och avlägsna också mycket små tumörer och metastaser, sådana som inte syns med PET-kameror. Det innebär att många fler NET-patienter kan erbjudas radikal kirurgisk behandling.

Daniel Kaemmerer ser priset som ett erkännande av att hans forskarteam är på rätt spår när det gäller att öka kunskapen om neuroendokrina tumörer på det kirurgiska området.

– Jag tycker också att den här konferensen har visat att samarbetet mellan kliniker och grundforskare är en mycket framgångsrik modell för framtida forskning. Mitt eget mål är att bli både duktig kirurg och forskare.

FASLODEX 500 MG

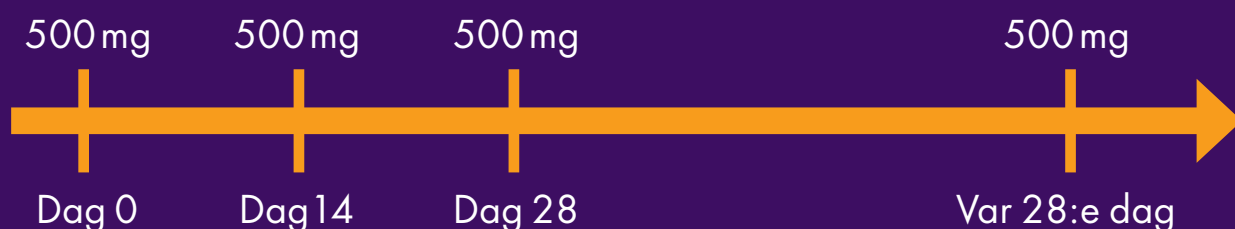
DEN ENDA GODKÄNDA DOSERINGEN

FASLODEX
fulvestrant



FASLODEX 500 MG FÖRLÄNGER TID TILL PROGRESS.*

Mediantid till progress 6.5 månader¹



*Förlänger tid till progress jämfört med 250 mg (HR 0,8, p-value 0,006). Ref 1. Di Leo A et al. J Clin Oncol 2010; 28(30):4594–600.

FASLODEX® (fulvestrant) Rx, EF. Antiöstrogen, 500 mg (2 x 250 mg)/2 x 5 ml injektionsvätska. Indikation: Behandling av postmenopausala kvinnor med östrogenreceptorpositiv lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer vid återfall under eller efter adjuvant antiöstrogenbehandling eller vid sjukdomsprogression under behandling med antiöstrogen. För övrig information se www.fass.se. Senaste översyn av Produktresumén uppdaterad 11/2010.

AstraZeneca 

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



NET-området har på relativt kort tid tagit täten när det gäller imaging-teknologin. Professor Andreas Kjaer vid Rikshospitalet i Köpenhamn är en mycket stark föreläsare för functional imaging, ett skonsamt och precist diagnosverktyg som kan användas även för andra cancersjukdomar.

rurgiska ingrepp. Samtidigt ger den en oerhört exakt information om tumören och därmed också viktig vägledning om hur den bör behandlas, sade Andreas Kjaer och poängterade att just NET-området har blivit världsledande inom avbildningsteknologin.

Den senaste tekniken, så kallad FDG-PET är en undersökningsmetod som kan visualisera områden i kroppen med ökat sockerupptag. Cancerceller har en kraftigt ökad omsättning av socker och därmed kan tumörer avbildas med FDG-PET.

– Dessa tekniker kan användas för att diagnostisera andra cancersjukdomar, fortsatte professor Kjaer som betonade att arbetet med att utveckla dessa revolutionerande diagnostiska verktyg fortsätter med oförminskad styrka.

– Vi har noterat ett mycket stort internationellt intresse för molecular imaging och jag hoppas förstås att dagens unga forskare ska bli lika fångade av detta som jag blev för snart tio år sedan. Glöm inte att det bästa sättet att förutsäga framtiden är att skapa den, avslutade han.

SKRÄDDARSYDD BEHANDLING

Professor Bertram Wiedenmann inledde sin föreläsning om kliniska tillämpningar med att säga att han nästan drabbats av mindervärdeskomplex efter att ha lyssnat på alla unga forskares utmärkta presentationer.



Professor Bertram Wiedenmann från Charité i Berlin, som låg bakom upptäckten av molekylen synaptofysin i mitten av 80-talet, har bidragit starkt till utvecklandet av dagens effektiva diagnosmetoder för att upptäcka NET-sjukdomar.

– Det är oerhört glädjande att så många unga forskare är intresserade av detta medicinska område i dag. På min tid väckte det både munterhet och förvåning att någon ville börja forska på neuroendokrina tumörer men jag hade turen att få hjälp av seniorforskare tidigt i min karriär och det ändrade allt, sade professor Wiedenmann som i mitten av 80-talet upptäckte den molekylen, synaptofysin, som i dag används över hela världen för diagnostik av NET-sjukdomar.

– Några stora utmaningar för framtiden är att hitta nya prognostiska markörer, bland annat via genetiska studier, och att ta reda på varför många NET-patienter inte svarar på den behandling som erbjuds i dag. Vi behöver många fler kliniska studier och vi behöver lära oss mer om olika kombinationsbehandlingar, sade han och sammanfattade nuläget på behandlingsfronten:

– Vårt stora problem är att veta när och hur vi ska behandla, att kort sagt undvika både under- och överbehandling. Tack vare att vi så framgångsrikt utvecklat theranostics inom vårt område är jag övertygad om att vi är långt närmare målet att kunna erbjuda skräddarsydda behandlingar för NET-sjukdomar än inom de flesta andra cancerområden.



Professor Kjell Öberg från Center of excellence i Uppsala har arbetat med NET-sjukdomar i mer än trettio år. Han konstaterade att intresset i dag är mycket stort för dessa tumörsjukdomar som förr litet föraktfullt kallades "smutsiga hormoner".

– Under de senaste femton åren har vi arbetat med multidisciplinära team i Uppsala vilket har lett till förbättrad överlevnad hos våra patienter, så detta arbetssätt tror vi mycket på, avslutade Kjell Öberg som fick snudd på stående ovationer från sin snabbt växande "familj" av unga entusiastiska forskare från fjorton europeiska länder.

KALLADES SMUTSIGA HORMONER

Efter en ovanligt strukturerad och vägguidad postervandring ledd av Espen Thiis Evensen, Rikshospitalet, Oslo tillsammans med Wouter de Herder, Erasmus MC, Rotterdam och Halfdan Sørbye, Universitetet i Bergen, där varje posteransvarig fick fem minuter på sig för sin presentation, var det så dags för nästa omgång abstrakter, nu inom området klinisk forskning. Denna session leddes med fast och vänlig hand av professor Marianne Pavel, Charité, Berlin och Maralyn Druce, Bartholomews, London.

Doktoranden Iben Engelund Luna från Rigshospitalet i Köpenhamn presenterade en studie med 19 patienter med den mycket ovanliga NET-sjukdomen pancreatic-duodenal somatostatinom, som på grund av överproduktion av somatostatin kan orsaka bland annat diabetes, gallsten, anemi och vikt förlust. Patienterna har följts under en tjugofemårsperiod och resultatet visade att somatostatinom i tolvfingertarmen tycks ha en klart bättre prognos – och dessutom drabbar män och kvinnor i lika hög grad – än motsvarande sjukdom i till exempel bukspottkörteln där cirka 75 procent av patienterna är kvinnor. Denna studie väckte intresse hos professor Kjell



För doktoranden Hanna Eriksson från Karolinska institutet var det extra intressant att delta i symposiet eftersom hon snart kommer att påbörja sin postdok inom neuroendokrina tumörer.

"BRA OCH LIVAKTIGA DISKUSSIONER"

Hanna Eriksson, doktorand vid reumatologiska enheten vid Karolinska institutet i Stockholm, är mycket nöjd med den positiva respons hon fick av konferensdeltagarna vid sin presentation av en ny analysmetod – membrane proteomics analysis – som kan appliceras på allt möjligt, även inflammatoriska tillstånd. Att analysera och identifiera dessa proteiner kan förklara biologin bakom malignitet och på sikt leda till framtida läkemedelskandidater.

– Det var bra att den här konferensen fokuserade på oss unga forskare, vi som verkligen arbetar hands-on med forskningen. Det var nyttigt och kul att utbyta erfarenheter med andra i samma situation och jag uppskattade särskilt att stämningen var så familjär eftersom det inte var tusentals deltagare. Att det blev så bra diskussioner efter varje presentation är nog ett ganska ovanligt inslag på den här typen av vetenskapliga konferenser.

– Eftersom jag snart ska börja arbeta med neuroendokrina tumörer som postdok här på KI var det extra intressant för mig att delta. Det känns väldigt kul att börja forska inom detta område som än så länge är helt nytt för mig.



Öberg, som har byggt upp och leder Centre of excellence i Uppsala.

I sin uppskattade state of the art-föreläsning beskrev Kjell Öberg hur området utvecklats sedan 1970-talet, då han var närmast ensam om att forska på endokrina tumörer.

– På den tiden kallades NET för smutsiga hormoner och intresset bland unga forskare var obefintligt. Därför är det med extra stor glädje jag under senare år kunnat notera att intresset för vårt forskningsområde ökar snabbt. För 30 år sedan var NET en mycket ovanlig sjukdom, men så är det inte längre. Idag är antalet NET-patienter fem av 100 000, vilket motsvarar antalet fall av livmoderhalscancer.

SAMARBETE MED KLINIKER

Kjell Öberg listade fyra områden där NET-forskningen varit framgångsrik:

– Vi har blivit mycket bättre på tumörklassificering, förklumpades alla tumörer ihop och behandlades på samma sätt.

– Vi har tagit fram många nya biomarkörer, men fortfarande behövs fler. I dag är CgA (chromogranin A) den vanligaste markören, men vi måste hitta fler och föra ut dem i klinisk praxis.

– Vi har utvecklat tekniken inom MI vilket väsentligt har förbättrat möjligheten att ställa

rätt diagnos. Den nya FDG PET-metoden har visat sig vara extra effektiv vid aggressiva tumörer. Kanske kan vi rent av slippa använda oss av patologer i framtiden, nu när vi inom bara någon timme kan få samma information om tumörtypen utan att ta biopsier, sade Kjell Öberg lite skämtsamt.

– Och tack vare dessa effektiva diagnosmetoder har vi också kommit mycket långt på behandlingsfronten. Det har blivit mycket lättare att behandla varje NET-patient individuellt i dag, men vi behöver lära oss mer om hur vi kan kombinera olika behandlingar.

Kjell Öberg betonade att en stor del av forsknings- och behandlingsframgångarna beror på ett långvarigt, välutvecklat samarbete mellan grundforskning och klinisk forskning inom NET-området.

– Tack vare de Center of excellence som har startats i Europa har vi kunnat utarbeta riktlinjer och graderingsystem som är mycket värdefulla vid all tumörklassificering. Vi har på relativt kort tid lyckats skapa en mycket välfungerande gemensam internationell forskningsbas, fortsatte professor Öberg.

EVELYN PESIKAN, MEDICINJOURNALIST



AGERA NU!

**BEKÄMPA
MUTANTERNA
I FÖRSTA LINJEN**

IRESSA (gefitinib). Rx, F. Tabletter 250 mg. Farmakoterapeutisk grupp: L01XE02. Indikation: Iressa är indicerat för vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke småcellig lungcancer (NSCLC) med aktiverande mutationer av EGFR-TK. Vid utvärdering av EGFR-mutationsstatus hos patienten är det av vikt att välja en validerad och robust metod för att undvika falskt negativa eller falskt positiva resultat. Samtidig administrering av CYP3A4-inducerare kan minska effekten av behandlingen och ska undvikas. Patienter ska uppmanas att omedelbart uppsöka läkare om de upplever någon form av ögonsymtom, kraftig eller ihållande diarré, illamående, kräkningar eller anorexi, eftersom det indirekt kan leda till dehydrering. Regelbundna tester av leverfunktion rekommenderas. Förpackning: 30 tabletter. Datum för senaste översyn av produktresumén: 2010-11-26. För mer information och aktuella priser se www.fass.se. AstraZeneca AB, 151 85 Södertälje, tel: 08-553 260 00.


IRESSA™
gefitinib



I dag låter flera av Sveriges landsting och regioner sjuka människor vänta i veckor på att cancerbehandling ska komma igång. Utredningar kan pågå i fem, tio veckor eller till med ännu längre. I Stockholm är mediantiden för utredning av en misstänkt lungcancer 40 dagar. I Danmark, där cancer betraktas som en akutsjukdom, är tidsgränsen en vecka.

DEBATT

”Är det brist på pengar som gör att cancersjuka får vårdas i köer?”

Är det brist på pengar som gör att cancersjuka – och en hel del andra – får vårdas i köer?

Delvis. Ekonomisk effektivitet och nya organisationsmodeller upptar en allt större del av läkares, sjuksköterskors och annan sjukvårdspersonals vardag.

Men vi patienter vill mötas av en smidig organisation; varje väntan på att behandlingen ska sättas igång kan upplevas så ångestladdat att många pratar om att leva under dödshot.

ABSURDA BERÄTTELSE

Sjukvårdens bristande respekt och förståelse för patienternas behov och rättigheter, är förklaringen till att Nätverket mot cancer har bildats och för andra året i rad bjöd in till stort möte i Stockholm på Världscancerdagen den 4 februari.

De senaste veckorna har vi med medlemmars hjälp samlat på oss exempel på hur cancerpatienter har behandlats av svensk sjukvård – inte medicinskt utan socialt eller administrativt. Berättelserna är både skrämmande och absurda. Några exempel:

• **CHRISTINA, 51, FRÅN MALMÖ** får besked om cancer. Under fem veckor genomförs olika tester och provtagningar. Med planering skulle samtliga besök kunna genomföras på en och samma eftermiddag och Christina slippa såväl oro och ångest kring hur hennes cancer ska behandlas, liksom alla resor till sjukhuset. Men fem besök utspridda över fem långa veckor passar sjukvårdens organisation bättre.

• **TOMMY, 61, FRÅN STOCKHOLM** kommer till primärvården med svår hosta. Får penicillin och blir lite bättre, men är snart tillbaka igen. Ny penicillinkur, nu lite starkare. Samma resultat. Tillbaka igen. Ny penicillinkur. När läkaren vill sätta in penicillin en fjärde gång säger Tommy nej, hamnar till slut på akuten och får flera månader efter sitt första besök hos primärvården diagnosen lungcancer. Kunskapen inom primärvården måste öka så att remiss till specialist kan ske snabbt.

• **EVA, 23, FRÅN BORÅS** uppvisar cellförändringar vid sin livs första rutinkontroll, den som alla kvinnor erbjuds för att

upptäcka och förebygga livmoderhalscancer. Provet tas om, och Eva får det lugnande beskedet att allt ser " normalt " ut. Tre år senare är Eva på rutinkontroll igen och berättar i samband med cellprovtagningen att hon har värk och blödningar. Hon uppmanas att komma tillbaka " om hon får feber ". Efter en vecka ringer hon akut till sjukhus, blir inlagd och opereras så småningom för livmoderhalscancer. Ett mer finkänsligt så kallat HPV-test, som direkt ser om en kvinna har något av de två virus som orsakar en överväldigande majoritet av all livmoderhalscancer, hade sannolikt visat att Evas cellförändringar redan vid 23 års ålder var förstadier till cancer och hade kunnat förebyggas. Trots att det sedan många år finns säkrare HPV-test fortsätter landstingen att använda de gamla – och mer osäkra – cellproven.

Regeringen har tagit initiativ till en översyn av cancervården i Sverige. Bland annat har Regionala Cancercentrum, RCC, bildats. Endast RCC Syd har gett plats för en företrädare från patientsidan i sin styrgrupp. Nätverket mot Cancer uppmanar styrgrupperna i varje RCC att ta in patientföreträdare.

ÖKANDE ANTAL CANCERFALL

Under 2009 rapporterades närmare 55 000 cancerfall. Antalet fall har ökat under de två senaste decennierna.

I Danmark är cancer en akutsjukdom och behandlas därför snabbt. En person med lungcancer är färdigutredd inom en vecka, i Stockholm tar samma utredning 40 dagar.

En person som kommer in till vården med smärtor över bröstkorgen tas om hand direkt eftersom det kan röra sig om en akutsjukdom – hjärtinfarkt.

Nätverket mot cancer framför krav på att regeringen åtminstone eftersträvar att behandla cancer som vårt grannland Danmark gör, nämligen som en akutsjukdom.

KATARINA JOHANSSON, SAMORDNARE, NÄTVERKET MOT CANCER OCH ORDFÖRANDE, NÄTVERKET MOT LIVMODERHALSCANCER

LENA ZETTERLUND, VICE ORDFÖRANDE, BLODCANCERFÖRBUNDET

BO KARLSSON, ORDFÖRANDE, ILCO RIKSFÖRBUNDET FÖR STOMI- OCH RESERVOAROPERERADE

TOMMY BJÖRK, ORDFÖRANDE, LUNCANCERFÖRENINGEN STÖDET

KARIN JONSSON, ORDFÖRANDE, RMT, RIKSFÖRBUNDET FÖR MAG- OCH TARMSJUKA

ÅSE RINMAN, ORDFÖRANDE, SVENSKA HJÄRNTUMÖRFÖRENINGEN







SCAN-B-PROJEKTET

Forskning som utvecklar nya diagnostiska

BRÖSTCANCERTEST

SCAN-B är ett omfattande forskningssamarbete i Sydsverige som samlar in och studerar bröstcancerprover som hämtats från den kliniska vardagen. Målet är att utveckla nya diagnostiska test för att kunna bedöma bröstcancerens aggressivitet och välja rätt behandlingsstrategi för den enskilda patienten. Här presenterar **Åke Borg**, professor i experimentell onkologi vid Lunds universitet och medlem i styrgruppen forskningsprojektet.

SCAN-B-projektet (South Sweden cancerome analysis network – breast) är ett nyligen startat forskningssamarbete i Sydsverige där ett mycket stort populationsbaserat material av bröstcancer kommer att studeras. Ett långsiktigt mål är att implementera resultat från moderna molekylärbiologiska tumöranalyser i vården av bröstcancerpatienter.

SCAN-B involverar forskare och klinisk personal vid Lunds universitet, CREATE Health, SCIBLU Genomics, RCC-syd, Sydsvenska bröstcancergruppen och de sju sjukhus i Södra sjukvårdsregionen (Malmö, Lund, Helsingborg, Kristianstad, Halmstad, Växjö och Karlskrona) där man diagnostiserar,

opererar och behandlar patienter med bröstcancer. SCAN-B-projektet har möjliggjorts av ett forskningsanslag från Fru Berta Kamprads stiftelse i november 2009. Sedan oktober 2010 erbjuds bröstcancerpatienter över hela Sydsverige fortlöpande inklusion i projektet.

Målet med SCAN-B är att utveckla nya diagnostiska test som kan användas för att bedöma bröstcancerens aggressivitet och för att i olika kliniska situationer välja rätt behandlingsstrategi för den enskilda patienten.

HETEROGEN SJUKDOM

Det har länge varit känt att bröstcancer är en kliniskt heterogen sjukdom som karakteriseras av allt från snabbt pro-

gressivt förlopp till långvarig indolens med sena recidiv, eller av bot efter primär behandling. Den primära kirurgins omfattning, tumörens utbredning och vissa tumörbiologiska egenskaper är faktorer som påverkar val av tilläggsbehandling som syftar till att utplåna eventuellt förkommande mikrometastaser och systemisk sjukdom.

Det är också helt klart att tilläggsbehandling ofta leder till en förbättrad prognos, men värdet av de i dag använda metoderna för att förutsäga sjukdomsspridning (prognosfaktorer) är begränsade. Det gäller även de biomarkörer (prediktiva faktorer, framförallt ER, PR och HER2) som i dag används i syfte att välja den bästa tilläggsbehandlingen till de patienter som har nytta av den. Detta har lett till kliniska rutiner där man överbehandlar många fall där kirurgi egentligen ensamt var kurativ, eller till en otillräcklig behandling av patienter med okänsliga och resistent tumörer.

Senare års forskning understryker det faktum att bröstcancer även är biologiskt heterogen och kan indelas i ett flertal undergrupper, baserat till exempel på specifika profiler av genuttryck eller genomiska förändringar. Nya metoder möjliggör en mer exakt kartläggning av aktiva signalvägar och av genomiska strukturer för diagnostiska test. Denna typ av kartläggning kan på sikt bana väg för fler riktade terapier.

Det behövs dock ytterligare forskning inom dessa områden och upprättande av nya rutiner för provtagning, analys och kommunikation av resultat innan ny kunskap kan användas rutinmässigt inom sjukvården. I SCAN-B-projektet får dagens bröstcancerpatienter möjligheten att bidra till denna forskning, som syftar till ett förbättrat omhändertagande av framtida patienter.

NY INFRASTRUKTUR FÖR PROV

Patienter med ny bröstcancerdiagnos informeras från och med oktober 2010 om SCAN-B-projektet av bröstsjuksköterskor och läkare vid de sju bröstmottagningar i den södra sjukvårdsregionen. De som samtycker får en speciell remiss för blodprovstagning i samband med rutinprovtagning vid klinikens provtagningsenhet. Operation genomförs sedan enligt sedvanliga rutiner.

Omedelbart efter att bröstpreparatet tagits ut transporteras det med remiss, skyndsamt och nerkylt till avdelningen för klinisk patologi där en patolog, när rutindiagnostiken så medger, tillvaratar färsk bitar av representativ tumörvävnad för SCAN-B, innan formalinfixering sker för sedvanlig histopatologi och im-

med anonyma streckkoder, allt enligt godkännande av Regionala etikprövningsnämnden, av Regionalt biobankscentrum och av datainspektionen. Deltagande i SCAN-B eller resultat av analyser som genereras inom projektet påverkar i dag inte den behandling som ges till den enskilda patienten.

”En viktig uppgift i SCAN-B är att definiera prognostiska faktorer som med hög säkerhet kan beskriva en lågriskgrupp av patienter som kan besparas biverkningstyngd tilläggsbehandling.”

munfärgningar. Tumörprovet kan också utgöras av grovnålsbiopsier tagna inför start av primär medicinsk terapi (neoadjuvant behandling). Färska tumörvävnad förvaras i skyddande enzyminaktiverande och RNA-stabiliserande lösning och skickas med dagliga rutintransporter till SCAN-B-laboratoriet i Lund.

Tumörprovets representativitet avseende cancerceller kontrolleras, och vävnaden processas för extraktion av RNA och DNA (och protein) med standardiserade protokoll, varefter nukleinsyrornas mängd och kvalitet mäts och dokumenteras. DNA extraheras även ur matchande blodprov. Avsikten är att bygga upp en rutin som möjliggör mottagande och kontinuerlig analys av minst 30 inkomna prover per vecka. En målsättning för detta mångåriga projekt är att skapa ett populationsbaserat material av bröstcancer som inkluderar huvudandelen av de 1 500 nya fall av bröstcancer som upptäcks årligen i den södra sjukvårdsregionen.

En avgörande faktor för SCAN-B är också tillgången till kliniska upplysningar från de inkluderade patienterna. Vi kommer att använda data från det kliniska kvalitetsregistret (INCA) för att koppla analysresultat till patologiska och kliniska uppgifter. Vissa uppgifter, till exempel datum för recidivfri överlevnad kommer att samlas in separat från INCA-registret.

All information som insamlas och genereras inom ramen för projektet är sekretesskyddad. Prover hanteras enbart

NY ANALYSETMETODIK

Tumör och blodprover kommer att analyseras med modern sekvenseringsmetodik (Illumina HiSeq2000) och bioinformatik som finns tillgänglig vid SCIBLU Genomics-faciliteten i Lund. Sekvensering av RNA (RNAseq) från tumörvävnad möjliggör omfattande analys av genernas aktivitet (hela ”transkriptomet”). Analysen görs dels kvantitativt, där information om isoformer (alternativa start, slut och splicing av transkriptet) erhålls, men även kvalitativt för kartläggning av genfusioner och sekvensvariationer (inklusive post-transkriptionell editering), både av protein-kodande och icke-kodande transkript.

RNAseq ger således betydligt mer information än de tidigare rådande mikroarraybaserade analyserna, till motsvarande kostnad. Med DNAseq identifieras genomiska rearrangemang, deletioner, duplikationer, genamplifiering, mutationer liksom epigenetiska förändringar (CpG metylering). Helgenomisk analys med hög täckningsgrad (för upptäckt av till exempel subklonala mutationer) är fortfarande krävande i storskalig drift.

DNAseq kan dock göras helgenomiskt med lägre täckning eller för valda delar av genomet (till exempel exoner, eller ett urval av kromosom- eller promotorregioner) som anrikats före sekvensering. Med motsvarande analys av leukocyt-DNA kan de många konstitutionella sekvensvarianterna skiljas från tumorspecifika somatiskt förvärvade förändringar. Dessa tekniker har gett en

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.¹
- Dolcontin har ett brett sortiment med olika beredningsformer och styrkor, som även inkluderar burk för dosdispensering.¹

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

⚠ R

N02A A01

* Dolcontin finns med på 18 av 21 rekommendationslistor.

Referenser 1. 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.

helt ny dimension till tumörkaraktäriseringen, där nya applikationer för diagnos- och prediktion kommer växa fram.

Rutinerna vid SCAN-B upprättas för analys i realtid, det vill säga för att på sikt kunna rapportera svar från de molekylära analyserna inom en tidsram som möter de krav som fortsatt postoperativ behandling har.

INLEDANDE STUDIER

SCAN-B kommer att generera ett betydande populationsbaserat material av 1 000-tals bröstcancer där molekylära data kan korreleras till tumörpatologi och en successivt alltmer omfattande klinisk uppföljning. Även retrospektiva material kommer att analyseras inom ramen för SCAN-B och ett sådant material är grunden för den så kallade "Valideringsstudien".

Material hämtas från ABIM-projektet, ett konsekutivt material av bröstcancer, ungefär 500 fall diagnostiserade mellan 2007–2010 i Malmö. Valideringsstudien syftar till att kalibrera och validera de nya RNAseq-analyserna mot existerande biomarkörer: ER, PR, Ki67 (bestämda med immunhistokemi, IHC), HER2 (IHC och SISH) och histologisk grad.

Varje markör bedöms från två olika infärgade snitt av fyra oberoende patologer, via mikroskopi eller scannad bild, varefter alla evalueringar (mer än 4 000) samlas till konsensusvärden ("gold standard") för varje markör och tumör. Genuttryckssignaturer (RNAseq) kan därefter utvecklas för att optimalt förutsäga status för varje biomarkör.

Valideringsstudien har inte för avsikt att försöka ersätta rutinpatologi, utan möjligen komplettera. Den har dock framför allt syftet att skapa en plattform för vidare utveckling av RNA/DNA-signaturer som speglar undergrupper inom varje biomarkör/tumörtyp och som korrelerar med stadium (lymfkörtel- och fjärrspridning), prognos och behandlingssvar.

Studien kan förhoppningsvis efterhand också underlätta förståelsen och acceptansen av de nya analysmetoderna i sjukvårdsrutinen.

FORTSATT STUDIER

SCAN-B skapar, med ett mycket stort populationsbaserat material av bröstcan-

cer och över alla stadier, förutsättningar för en nyanserad biologisk tumörklassificering. Det ger underlag för fortsatta in vitro- och in silico-studier av onkogen signalvägar eller cellulära stresstillstånd (till exempel bristande DNA-reparation) som tumörcellerna blivit beroende av eller känsliga för².

De upparbetade rutinerna för provhantering och analys kan också främja design och genomförande av rationella kliniska prövningar (i neoadjuvant eller adjuvant situation eller för metastaserande sjukdom), där tumörbiologiska faktorer utgör urvalskriterium eller primära markörer för utvärdering av behandlingsrespons.

Exempel kan finnas i HER2-positiv, trippelnegativ, basal-like eller BRCA1/2-associerad bröstcancer, där riktad behandling är under utveckling³. SCAN-B avser även att söka samarbete med andra forskargrupper för att få tillgång till retrospektiva material från behandlingsstudier med konventionella hormonella och cytotoxiska läkemedel, för att hitta undergrupper av patienter som bäst svarar på etablerade regimer.

En viktig uppgift i SCAN-B är också att definiera prognostiska faktorer som med hög säkerhet kan beskriva en lågriskgrupp av patienter som kan besparas biverkningstygnd tilläggsbehandling.

UTVIDGADE KONCEPT

Ett centralt antagande i projekt som SCAN-B är att karakterisering av primärtumörer inte bara ger en bedömning av spridningsrisk, utan även belyser den metastaserande cancers biologiska. Studier med omfattande sekvensering visar att så inte alltid är fallet, då recidiverande cancer kan ha sitt ursprung i en mindre klon av primärtumören och/eller kan ha förvärvat ett stort antal nya mutationer⁴. Detta kan vara en förklaring till oväntat svar på behandling av systemisk sjukdom, som grundas på biomarkörstatus i primärtumören.

För att undersöka mekanismerna vid spridning via lymfatiska och hematogena vägar studerar vi i angränsande projekt genomiska profiler i primärtumör och recidiverande bröstcancer. Detta kan belysa om det från primärtumörens typ går att förutsäga mekanism (linjär eller parallell) för spridning och även aktualisera behovet av utvidgad provtagning

MEDARBETARE I SCAN-B-PROJEKTET

SCAN-B styrgrupp

Niklas Loman, Onkologen, Lund, ordförande, Lisa Rydén, Kirurgen, Lund, Christer Larsson, Labmed, Malmö, Dorthe Grabau, Patologen, Lund, Janne Malina, Patologen, Malmö, Jonas Manjer, Kirurgen, Malmö, Lao Saal, avdelningen för onkologi, Lund, Åke Borg, avdelningen för onkologi, Lund.

SCAN-B anslutna

Cecilia Hegardt, avdelningen för onkologi, Lund, Joyce Carlsson, klinisk kemi, Lund, övrig personal vid Canceromics branch i Lund, övrig bröstcancerbehandlande personal i södra sjukvårdsregionen

ABIM, All Bröstcancer i Malmö, styrgrupp

Christer Larsson, Janne Malina, Jonas Manjer, Martin Rehn, Lenart Bondeson, Ingrid Tengrup, Lotta Lundgren.

Patologer i Valideringsstudien

Dorthe Grabau, Lund, Janne Malina, Malmö, Anna Ehinger, Malmö, Jorma Isola, Tammerfors.

SCAN-B lab

Lao Saal, Cecilia Hegardt, Christel Reuterswärd, Ralph Schulz, Anna Karlsson, Johan Vallon-Christersson, Jari Häkkinen.

BC-blodstudien

Helena Jernström, avdelningen för onkologi, Lund, Mårten Fernö, avdelningen för onkologi, Lund.

Hemsidor

SCAN-B http://www.med.lu.se/klinvetlund/canceromics/konsortium/scan_b

Canceromics branch <http://www.med.lu.se/canceromics>

SCIBLU Genomics http://www.med.lu.se/english/klinvetlund/canceromics/core_facilities/sciblu_genomics_facility

CREATE Health <http://www.createhealth.lth.se/>

Regionalt Cancercentrum södra regionen <http://www.skane.se/default.aspx?id=264847>

och analys av metastaser inför val av behandling av progressiv sjukdom⁵.

I ett annat närliggande retrospektivt pilotprojekt (med BC-blod, som också kan knytas till SCAN-B) studerar vi om analys av cellfritt cirkulerande tumör-DNA i plasma kan användas för att postoperativt fastställa kvarvarande spridd tumörsjukdom, följa behandlingsrespons och/eller för tidig diagnostik av asymtomatisk progressiv recidiverande sjukdom.

Analysen bygger på en initial kartläggning av genomiska rearrangemang i primärtumören och utveckling av brottspunktspecifika PCR-test för analys av DNA-extrakt från plasma⁶. Det känsliga testet är således patient/tumör-specifikt, men ytterligare studier och erfarenhet behövs för att bedöma om denna form av diagnostik medför en fördel avseende patientens överlevnad och livskvalitet.

SAMMANFATTNING

SCAN-B är ett omfattande projekt som bygger på aktiv samverkan mellan de deltagande huvudmännen och Sydsven-

ska bröstcancergruppen. Helt centralt för SCAN-B är emellertid det bidrag till projektet som lämnas av enskilda individer i regionen – bröstcancerpatienterna, bröstkirurger, bröstsjuksköterskor, patologer, röntgenläkare, biomedicinska analytiker, onkologer, cancerforskare och andra involverade.

Referenser

1. Wang Z, Gerstein M, Snyder M. RNA-Seq: a revolutionary tool for transcriptomics. *Nat Rev Genet.* 2009;10:57-63.
2. Luo J, Solimini NL, Elledge SJ. Principles of cancer therapy: oncogene and non-oncogene addiction. *Cell.* 2009;136:823-37.
3. Fong PC, Boss DS, Yap TA, Tutt A, Wu P, Mergui-Roelvink M, Mortimer P, Swaisland H, Lau A, O'Connor MJ, Ashworth A, Carmichael J, Kaye SB, Schellens JH, de Bono JS. Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers. *N Engl J Med.* 2009;361:123-34.
4. Shah SP, Morin RD, Khattri J, Prentice L, Pugh T, Burleigh A, Delaney A, Gelmon K, Guliany R, Senz J, Steidl C, Holt RA, Jones S, Sun M, Leung G, Moore R, Severson T, Taylor GA, Teschendorff AE, Tse K, Turashvili G, Varhol R, Warren RL, Watson P, Zhao Y, Caldas C, Huntsman D, Hirst M, Marra MA, Aparicio S. Mutational evolution in a lobular breast tumour profiled at single nucleotide resolution. *Nature.* 2009;461:809-13.
5. Klein CA. Parallel progression of primary tumours and metastases. *Nat Rev Cancer.* 2009;9:302-12.
6. Leary RJ, Kinde I, Diehl F, Schmidt K, Clouser C, Duncan C, Antipova A, Lee C, McKernan K, De La Vega FM, Kinzler KW, Vogelstein B, Diaz LA Jr, Velculescu VE. Development of personalized tumor biomarkers using massively parallel sequencing. *Sci Transl Med.* 2010;2:20ra14.

ÅKE BORG, FÖR SCAN-B GRUPPEN, PROFESSOR I EXPERIMENTELL ONKOLOGI, LUNDS UNIVERSITET, ÅKE.BORG@MED.LU.SE





När underlivet är i obalans påverkar det hela tillvaron. **REPLENS** är en gel som lindrar klåda, irritation och sveda. Helt utan hormoner. Fortsätt att njuta och ta för dig av livet varje dag!

Finns på Apoteket

Det hormonfria alternativet vid vaginal torrhet.

Balans under livet

Vaginal torrhet kan vara ett besvärande symptom för kvinnor med bröstcancer som behandlas med anti-hormonell terapi. Replens rekommenderas av Svenska Bröstcancergruppen och ingår i läkemedelsförmånerna för behandling av vaginal torrhet hos kvinnor med bröstcancer som behandlas med aromatashämmare.^{1,2} Replens är en vattenbaserad gel som används var tredje dag för symptomatisk behandling av vaginal torrhet hos postmenopausala kvinnor. För fullständig information se Fass. Replens är ett registrerat läkemedel och finns receptfritt på Apoteket. För ytterligare information se www.Replens.se eller kontakta CampusPharma AB Tel 031-205020, info@campuspharma.se

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





Sveriges Kommuner och Landsting har träffat två överenskommelser med regeringen om att genomföra ett antal utvecklingsinsatser inom cancervården. Insatserna ska stärka alla delar av hälso- och sjukvårdens arbete med cancer, från prevention till palliativ vård. Här redovisar **Gunilla Gunnarsson** och **Bo Alm**, samordnare respektive kommunikatör för SKL:s arbete "Ännu bättre cancervård", de utvecklingsarbeten som ingår i överenskommelserna.



SVERIGES KOMMUNER OCH LANDSTING:

Vi gör svensk cancervård ännu bättre

Det finns flera positiva saker att säga om svensk cancervård. Inte minst har vi en hög medicinsk kvalitet och överlevnadssiffror som står sig bra internationellt.

Allt är dock inte bra. Väntetiderna till såväl diagnostik som behandling är för långa. Vi har bristande kontinuitet och för lite patientfokus. Patienter och anhöriga är inte tillräckligt delaktiga i vården.

Precis som på andra områden inom hälso- och sjukvården finns ett ständigt behov av utveckling och förbättring. Det speciella med cancervården är att det nu finns ett nationellt underlag för detta förbättringsarbete – den nationella cancerstrategin för framtiden.

NATIONELL CANCERSTRATEGI

Mot bakgrund av redan kända utvecklingsbehov och den förväntade framtida ökningen av antalet människor som insjuknar och lever med cancer, tillsatte regeringen 2007 en utredning, under ledning av Kerstin Wigzell. Utredningen överlämnade i februari 2009 sitt betänkande, "En nationell cancerstrategi för framtiden" (SOU 2009:11) till regeringen.

Utredningen skulle enligt direktiven analysera vad som kan göras för att så långt som möjligt förebygga insjuknande och död och förbättra kvaliteten på omhändertagandet av patienterna. Arbetet syftade till en nationell cancerstrategi med tydligt fokus på framtida behov och utmaningar.

I utredningens direktiv påpekades behovet av en långsiktig strategi för att klara en framtida ökning av prevalensen, det vill säga andelen cancersjuka i befolkningen. Regeringen menade också att investeringarna i prevention måste öka för att minska sjuklighet och död. Den ville se en förbättrad kunskapsbildning och kunskapsspridning inom vården, inklusive den förebyggande, och en utveckling av cancervårdens organisation, med en nationell samordning och fastare former som mål.

Vården skulle möta framtida patienters krav på information och kvalitet i omhändertagandet och särskilda insatser behövdes för att minska skillnader mellan befolkningsgrupper.

Mot bakgrund av dessa behov föreslog utredningen fem övergripande mål:

UTVECKLINGSARBETEN SOM SKA SLUTFÖRAS 2011

1. Öppna jämförelser cancer, speciell utgåva (hösten 2011)
Regeringen beslutade hösten 2010 att uppdra åt Socialstyrelsen att tillsammans med SKL ta fram en särskild utgåva av Öppna jämförelser för cancersjukvården. Arbetet ska vara färdigt den 1 september 2011.

2. Förstudie kring möjligheterna att ta fram en samlad och resurseffektiv telefonrådgivningstjänst dit allmänheten kan vända sig med frågor om cancer.

3. Sammanställning av patientrapporterade, generella och sjukdomsspecifika mått som i dag används inom befintliga cancerregister. Utveckla förslag på vilka gemensamma mått inom livskvalitet och patientnöjdhet som skulle kunna införas i alla kvalitetsregister inom cancerområdet, samt föreslå hur dessa skulle kunna implementeras.

4. Utveckla en nationell nomenklatur och ett standardiserat innehåll för cytostatikakurer.

5. Initiera nationell samverkan och vara sammanhållande part för de regionala cancercentrumens gemensamma frågor.

6. Genomföra en studie som visar utbredningen av kontaktsjuksköterska/motsvarande inom cancervården och föreslå åtgärder för ytterligare införande.

1. Minska risken för insjuknande i cancer.
2. Förbättra kvaliteten i omhändertagandet av patienter med cancer utifrån ett tydligt patientperspektiv.
3. Förlänga överlevnadstiden och förbättra livskvaliteten efter en cancerdiagnos.
4. Minska regionala skillnader i överlevnadstid.
5. Minska skillnader mellan befolkningsgrupper i insjuknande och överlevnadstid.

TVA ÖVERENSKOMMELSER

Som en följd av strategin har Sveriges Kommuner och Lands-ting (SKL) träffat två överenskommelser med regeringen om att genomföra ett antal utvecklingsarbeten. Utvecklingsin-satserna följer i stort förslagen i betänkandet och är inriktade på att stärka alla delar av hälso- och sjukvårdens arbete mot cancer, från prevention till palliativ vård.

Överenskommelsen för 2010 omfattade sex utvecklings-projekt för totalt 20 miljoner kronor. Under hösten 2010 till-kom två uppdrag utanför överenskommelsen; Nationella vårdprogram och Öppna jämförelser cancer.

Årets överenskommelse, på totalt 34 miljoner kronor, inne-höll sex nya utvecklingsinsatser utöver de som redan pågår. (Se faktaruta för detaljerad redovisning av utvecklingsprojekten.)

Arbetet med insatserna ska vara en del i arbetet med att uppnå vård på lika villkor och ska utformas så att erfarenhe-ter, slutsatser och resultat så långt som möjligt kan komma till nytta även på andra områden inom hälso- och sjukvården.

NATIONELL CANCERSAMORDNARE

En annan satsning från regeringens sida som hade sin grund i betänkandet var att under 2009 utse Kjell Asplund till na-tionell cancersamordnare. Hans uppgift var att samordna och främja processen med att få till stånd regionala cancercentrum (RCC) runt om i landet. I uppgiften ingick även att utveckla kriterier för vad som ska utmärka ett RCC och att samordna diskussioner mellan företrädare för sjukvårdshuvudmän, uni-versitet, myndigheter, patientorganisationer och andra berör-da parter.

Regeringen anslag 24 miljoner kronor under 2010 för att stödja huvudmännen i arbetet med att etablera högst sex re-gionala cancercentrum och inför 2011 anslags ytterligare 32 miljoner kronor för det fortsatta arbetet med att inrätta RCC.

Under 2010 samverkade Region Skåne och landstingen i Halland, Kronoberg och Blekinge och bildade RCC Syd, med ett första möte i början av september. I januari 2011 startade RCC Sydöst i samverkan mellan Östergötlands, Jönköpings och Kalmar läns landsting. Projektledning för RCC Uppsala-Örebro, RCC Stockholm-Gotland, RCC Väst och RCC Norr arbetar alla med målet att dessa RCC ska starta under året.

Än så länge är det endast RCC Sydöst som utsett en RCC-chef. Där leder nu Hans Starkhammar det fortsatta utveck-lingsarbetet. I de övriga regionala cancercentrumen leds ar-betet än så länge av projektledare. Under våren kommer dock flera utannonseringar av de tjänsterna att ske.

Varje RCC kommer att inrymma den verksamhet som i dag finns i de regionala onkologiska centrumen (ROC). För-utom vårdprogram och registerarbete är det ett omfattande arbete som ska finnas inom ramen för RCC. Bland mycket annat ska de utforma och implementera en plan för regionens förebyggande insatser och en tidig upptäckt av cancer. De ska leda och samordna regionens arbete med att effektivisera

vårdprocesserna och de ska utarbeta en plan för nivåstruktureri-ning i regionen.

För den nationella samordningen av RCC har en nationell samordningsgrupp bildats. Där ingår RCC-chefer och pro-jektledare från de regionala cancercentrumen som inte utsett chef. Gruppen stöds av SKL och under det första året kommer SKL:s cancersamordnare att vara ordförande.

SKL:S UPPDRAG

SKL:s hittillsvarande överenskommelser med staten innebär att vi under 2011 och 2012 ska genomföra utvecklingsarbeten inom en rad områden (se faktaruta). SKL ansvarar för genom-förande och uppföljning av insatserna och staten anslår de medel som anges i överenskommelserna. För de insatser där det är relevant, ska SKL samråda med dels den nationella samordningsgruppen för RCC, dels berörda myndigheter.

Två ettåriga utvecklingsprojekt ingick i 2010 års överens-kommelse och är nu avslutade.

Det ena handlade om att påskynda utvecklingen av patien-trapporterade mått i Prostata- respektive Bröstcancerregistret. Ett fortsatt litet bredare utvecklingsarbete inom kvalitetsre-gisterområdet fanns dock med i årets överenskommelse.

Det andra avslutade projektet var ett uppdrag till Inera AB (tidigare Sjukvårdsrådgivningen) att utveckla en informa-tionstjänst om cancer på Internet. Resultatet är en helt ny temaavdelning om cancer på webbplatsen 1177.se. Tema Can-cer öppnades den 1 februari och riktar sig främst till patienter och närstående. Kvalitetssäkrade fakta, reportage och filmer ger en samlad och nyanserad bild av hur det är att få och leva med cancer.

Den nya avdelningen ingår nu i det vanliga driftansvaret för 1177.se och ska förvaltas och utvecklas enligt samma prin-ciper som gäller för övriga delar på webbplatsen.

PATIENTEN OUTNYTTJAD RESURS

I så gott som allt vi gör för att svensk cancervård ska bli ännu bättre måste vi ha patientens behov, perspektiv och röst med i arbetet. Att bli sedd som patient, att på allvar få vara med i diskussionen om den egna vården, att få bättre information och en tydlig plan för kommande utredning och behandling är ofta det som patienterna efterlyser.

Svensk cancervård har allt att vinna på att vi ökar patien-tens och anhörigas deltagande i vården. Allt från att låta pa-tienter, patientorganisationer och närstående få inflytande i förbättringsarbetet till att öka den enskildes möjlighet att påverka utformning och uppföljning av den egna vården.

Mer information om SKL:s arbete för en Ännu bättre can-cervård finns på www.skl.se/cancervard. Där är det också en-kelt att starta en prenumeration på vårt nyhetsbrev!

LÄS MER

www.1177.se/tema/cancer

GUNILLA GUNNARSSON, SKL:S SAMORDNARE, ÄNNU BÄTTRE CANCERVÅRD, GUNILLA.GUNNARSSON@SKL.SE

BO ALM, KOMMUNIKATÖR, ÄNNU BÄTTRE CANCERVÅRD, BO.ALM@SKL.SE



UTVECKLINGSARBETEN SOM SKA SLUTFÖRAS 2012

7. Försöksverksamhet för patientfokuserad och sammanhållen cancervård. Sex försöksverksamheter som ska optimera vården vid olika cancerdiagnoser har startats. Det mest omfattande projektet pågår i sydöstra regionens tre landsting och handlar om tjocktarmscancer, från prevention till vård i livets slut. Resultaten ska utvärderas och spridas. Försöksverksamheten utökas under 2011 med försök för att underlätta allmänhetens möjligheter att få hudförändringar undersökta och åstadkomma ett patientcentrerat, snabbt och effektivt vårdflöde för diagnostik och åtgärd av misstänkta hudtumörer, med en ändamålsenlig rollfördelning mellan inblandade specialiteter.

8. Insatser för att minska tobaksrökning. Modeller för beställning och standardiserad uppföljning av hälso- och sjukvårdens arbete med rökstutstöd ska utvecklas för att säkerställa att alla patienter tillfrågas om tobak och att rökavvänjning erbjuds alla rökande patienter. Utveckling av enhetlig informationsstruktur för dokumentation av tobaksvanor ingår som en del.

9. Tidig upptäckt av cancer genom screening. Deltagandefrekvensen vid mammografiscreening och täckningsgraden vid gynekologisk cellprovskontroll ska ökas. Arbetet under 2011 ska fokusera på bland annat definitioner och begrepp för att få ett säkert underlag, utformning och rutiner för kallelser och stöttning av lokala projekt.

10. Internationell jämförelse. Hur ser överlevnad vid cancer ut i Sverige i förhållande till andra länder? Vi jämför oss med Kanada, Australien, England, Nordirland, Wales, Danmark och Norge för att hitta förklaringar till skillnader i canceröverlevnad. Förklaringarna ska kunna ligga till grund för förbättringsarbete.

11. Nationella vårdprogram, nya plus uppdateringar. Vid 2011 års utgång ska det finnas nationella vårdprogram för cancer i lever, gallvägar och gallblåsa, matstrupe och magsäck, maligna hjärntumörer, äggstockscancer, malignt hudmelanom och palliativ vård. Under 2012 ska nationellt vårdprogram för psykosocial tumörsjukvård och rehabilitering färdigställas.

ALOXI®
(palonosetron)

– EFFEKT SOM VARAR¹⁻³

Aloxi®
palonosetron
STARTS STRONG LASTS LONG

EFFEKTIV ANTIEMETIKABEHANDLING FRÅN BÖRJAN²

- Aloxi® ger effektivt skydd mot illamående och kräkningar upp till 5 dagar.^{1,2,3}
- Aloxi® är enkelt att ge – en dos vid ett tillfälle till alla patienter.²
- Aloxi® är säkert att få – inga kända interaktioner.²
- Aloxi® rekommenderas av MASCC* som standardbehandling mot illamående och kräkningar vid måttligt emetogen kemoterapi (som ej innehåller AC). Kortikosteroider skall ges i kombination.⁴

Vid kombinationsbehandling med cyklofosfamid plus antracyklin rekommenderar MASCC en 5-HT₃-receptorantagonist i kombination med aprepitant och steroider.^{1,2,3}

*The Multinational Association of Supportive Care in Cancer

HELSINN
www.helsinn.com

Swedish Orphan Biovitrum
marknadsför och distribuerar
Aloxi i Norden på licens från
Helsinn Healthcare.

Aloxi är indicerat för: profylax mot akut illamående och kräkningar i samband med högemetogen kemoterapi vid cancer och profylax mot illamående och kräkningar i samband med måttligt emetogen kemoterapi vid cancer. Aloxi skall endast användas före administrering av kemoterapi. **Försiktighet** ska iakttagas vid samtidig användning av palonosetron och läkemedel som förlänger QT-intervallet, eller hos patienter som har eller sannolikt kan utveckla en förlängning av QT-intervallet. Inte vid någon av de testade dosnivåerna inducerade palonosetron kliniskt relevant förlängning av QTc-intervallet. **Dosering:** 250 µg palonosetron ges som en enstaka intravenös bolusdos ungefär 30 minuter innan kemoterapiinledningen. Injektionen av Aloxi skall ta 30 sekunder. **Förpackningar:** Injektionsvätska, lösning 250 µg 5 ml injektionsflaska. **R. EF.** Uppdatering av produktresumén 2010-03-30. För fullständig information vid förskrivning se fass.se **Referenser:** 1. Gralla R et al. Ann Oncol 2003; 14(10):1570-7. 2. Aloxi produktresumé 2010-03-30. 3. Saito M et al. Lancet Oncol. 2009; 10(2):115-24. 4. <http://www.mascc.org>

sobi
SWEDISH ORPHAN BIOVITRUM
ADRESS SE-112 76 Stockholm
TELEFON +46 8 697 20 00
FAX +46 8 697 23 30
www.sobi.com

*Nordiska HERNATA-studien,
metastaserad HER2-positiv bröstcancer*

Vinorelbin som första linjens terapi ger lindrigare biverkan

Den nordiska HERNATA-studien som publicerades i Journal of Clinical Oncology i januari visar att trastuzumab i kombination med vinorelbin ger lika bra effekt som kombinationen med docetaxel i första linjen. Vinorelbin ger samtidigt betydligt lindrigare biverkningar än docetaxel. Detta öppnar upp för ett nytt alternativ vid första linjens terapi vid metastaserad HER2-positiv bröstcancer, skriver överläkare **Elisabet Lidbrink**, Radiumhemmet, Karolinska universitetssjukhuset, Solna.

HER2-positiv bröstcancer är en aggressiv form av bröstcancer, med en betydligt sämre prognos än HER2-negativ bröstcancer. Introduktionen av trastuzumab (Herceptin) som standardbehandling har inneburit att prognosen avsevärt förbättrats för kvinnor med metastaserad HER2-positiv bröstcancer^{1,2}.

Det finns en stor utvecklingspotential i att med hjälp av kliniska studier utveckla befintlig standardbehandling vid bröstcancer, inte minst när det gäller HER2-positiv bröstcancer. Standardbehandling i dag är trastuzumab i kombination med cytostatika. En utmaning för oss kliniskt verksamma onkologer är att hitta de optimala behandlingskombinationerna då valet av cytostatika kan varieras för att uppnå optimal effekt och biverkningsprofil.

DEN NORDISKA HERNATA-STUDIEN

1998 presenterade den amerikanska forskaren Dennis Slamon data som visade förlängd tid till progression och förlängd överlevnad med tillägg av trastuzumab till doxorubicin och paklitaxel vid spridd HER2-positiv bröstcancer. Efter det blev inledningsvis paklitaxel i kombination med trastuzumab standardbehandling. 2005 kom publiceringen av M77001-studien som visade att trastuzumab i kombination med docetaxel (Taxotere) förlängde tiden till sjukdomsprogress (TTP) med 5,6 månader och överlevnaden (OS) med 8,5 månader.

Dessa studier är en viktig anledning till att trastuzumab i kombination med en taxan, vanligtvis docetaxel, i dag är standardbehandling, som första linjen vid spridd eller lokalt avancerad HER2-positiv bröstcancer.

Vinorelbin (Navelbine), en vinkaalkaloid, har tidigare i flera fas II-studier visat på god effekt och hanterbara biverkningar i kombination med trastuzumab³. I praktiken har därför många patienter under ett antal år fått behandling med trastuzumab i kombination med vinorelbin utan att det funnits fas III-studier som gett stöd för denna kombination.

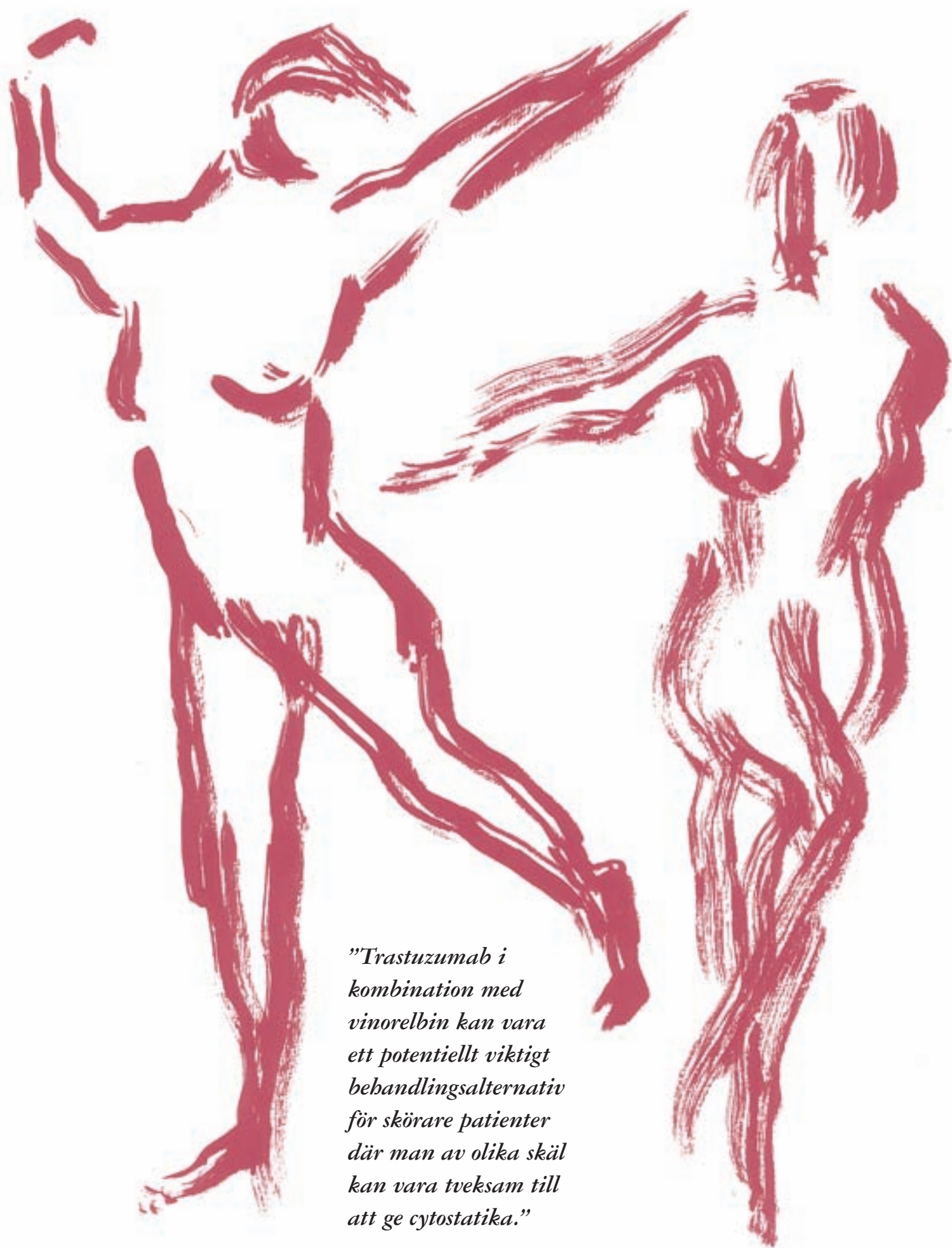
För att utvärdera denna kombination i en större fas III-studie startades HERNATA-studien (Herceptin plus Navelbine eller Taxotere)⁴. Initiativtagare till studien var Michael Andersen och Sven Tyge Langkjer i Danmark, Erik Wist i Norge och undertecknad i Sverige. Studien har genomförts med stöd av Roche och Sanofi-Aventis.

HERNATA-studien har kunnat genomföras tack vare ett mycket framgångsrikt samarbete mellan de tre nordiska länderna inom bröstcancerområdet. Det är den första större fas III-studien som jämfört docetaxel med vinorelbin, båda i kombination med trastuzumab. Studien är ett utmärkt exempel på värdet av att samarbeta för att studera olika kombinationer av läkemedel i klinisk praxis.

Kliniska prövningsenheten (KPE) med centrala resurser koncentrerade till Radiumhemmet på Karolinska och med verksamhet även förlagd till Södersjukhuset och Danderyds sjukhus har haft en central roll i genomförandet av studien.

TVA ALTERNATIV I FÖRSTA LINJEN

Den nordiska prövarinitierade HERNATA-studien är en randomiserad fas III-studie som genomfördes under perioden maj 2004 till augusti 2008 på 27 onkologiska kliniker i Danmark, Norge och Sverige. Från Sverige deltog 108 patienter



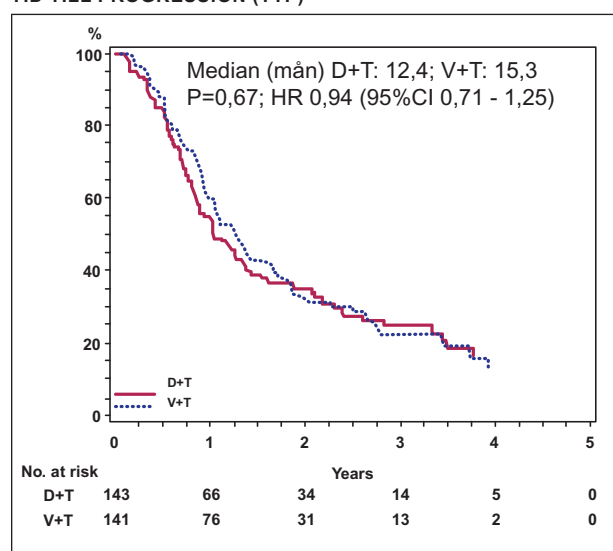
*"Trastuzumab i
kombination med
vinorelbin kan vara
ett potentiellt viktigt
behandlingsalternativ
för skörare patienter
där man av olika skäl
kan vara tveksam till
att ge cytostatika."*

HERNATA-STUDIEN DEMOGRAFI

	docetaxel	vinorelbin
ålder	56 år	57 år
återfallsfri tid	35 månader	38 månader
lokalt avancerade tumörer ?	4	7
antal pat med spridd sjukdom	139	134
viscerala metastaser	86	88
adjuvant antracyklin	49	58
adjuvant taxan	1	3

Tabell 1. Grupperna var likvärdiga.

TID TILL PROGRESSION (TTP)



Figur 1. Tid till sjukdomsprogress (TTP) för de två kombinationerna var 12,4 månader för docetaxel jämfört med 15,3 månader för vinorelbin (HR 0,94; 95% CI 0,71-1,25; p=0,67). Denna skillnad var inte signifikant. D = docetaxel; V = vinorelbin; T = trastuzumab.

från elva onkologiska center: Göteborg, Helsingborg, Linköping, Lund, Malmö, Stockholm (Danderyds Sjukhus, Södersjukhuset, Radiumhemmet), Sundsvall, Umeå, och Uppsala.

Studien omfattar 284 kvinnor med metastaserad HER2-positiv bröstcancer, varav 143 behandlats med docetaxel (fyra föll bort) och 141 med vinorelbin (tre föll bort), båda i kombination med trastuzumab. Kvinnorna som ingick i studien hade antingen fått återfall av tidigare diagnostiserad bröstcancer eller hade en nyupptäckt lokalt avancerad icke operabel bröstcancer.

Syftet var att studera dessa två alternativ som första linjens behandling av metastaserad eller lokalt avancerad inoperabel HER2-positiv bröstcancer. Patienterna fick trastuzumab var tredje vecka antingen i kombination med docetaxel 100 mg/kvadratmeter eller vinorelbin 30 mg/kvadratmeter dag ett och dag åtta.

I Danmark fick patienterna 35 mg vinorelbin då detta är standard i Danmark. Inklusionskriterierna var att patienten

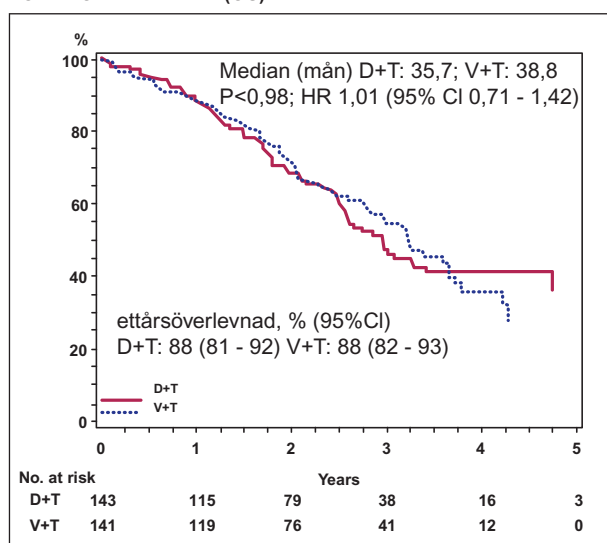
tidigare inte erhållit cytostatika för spridd sjukdom. Det var många av patienterna som erhållit cytostatika adjuvant (det vill säga i samband med operation av sin bröstcancer)

Patienter med hjärnmetastaser, dyspné, annan primär cancer eller samtidig annan allvarlig sjukdom exkluderades. För summering av demografi och andra variabler vid studiens start se tabell 1.

Det primära effektmåttet för studien var tid till sjukdomsprogress (TTP) och där uppvisades ingen signifikant skillnad mellan de två kombinationerna (figur 1). Detsamma gällde skillnaden i total överlevnad (OS; 35,7 respektive 38,8 månader). Resultatet avseende OS var i linje med vad liknande studier tidigare visat, det vill säga en påtaglig prognosförbättring genom tillägg av trastuzumab.

Ettårsöverlevnaden i båda grupperna var 88 procent (figur 2). När det gäller effekt var kombinationen med vinorelbin signifikant bättre vad gäller mediantiden till behandlingssvikt (TTF) (figur 3).

TOTAL ÖVERLEVAD (OS)

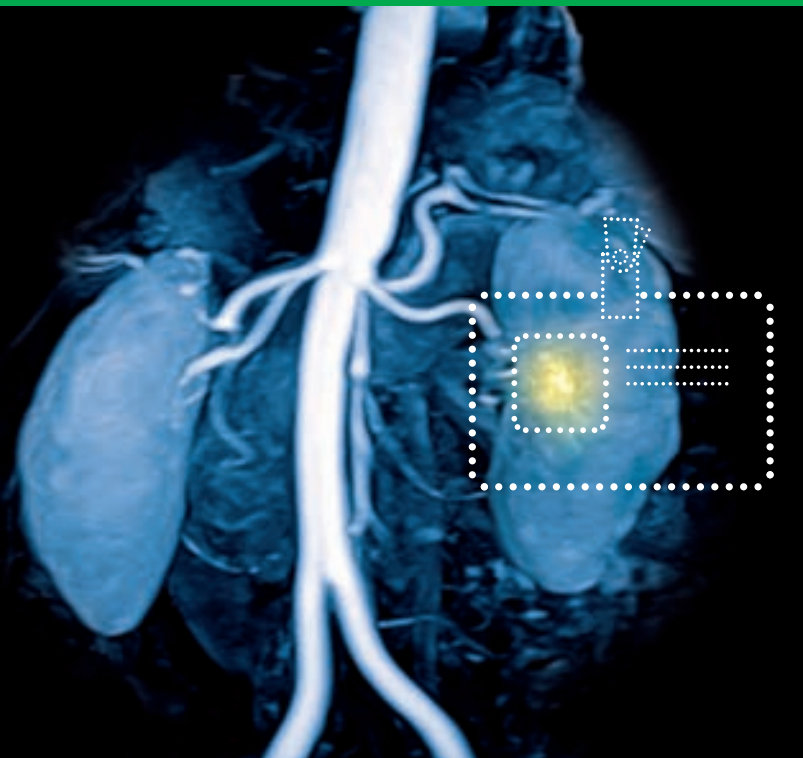


Figur 2. Den total överlevnaden var lång för båda behandlingsgrupperna. Ettårsöverlevnaden var mycket hög (88 procent) och var densamma för båda grupperna. D = docetaxel; V = vinorelbin; T = trastuzumab

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

Vår vision för Sverige är att:

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



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

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

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

Tillsammans kan vi göra det möjligt

1422-Pfizer-02/2010-10839

AROMASIN[®]
exemestan tabletter

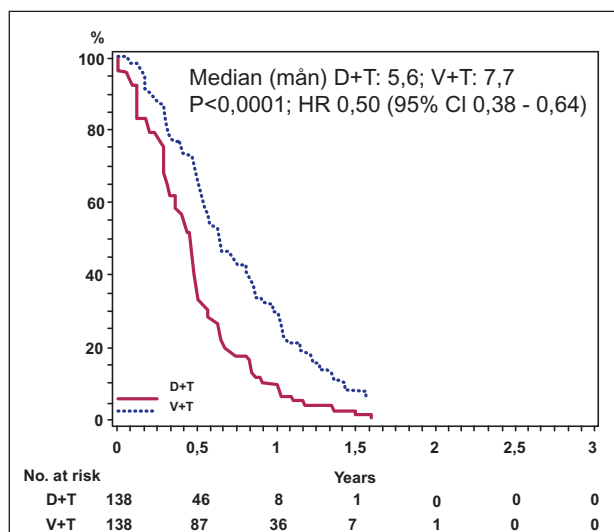
SUTENT[®] kapsel
sunitinibmalat

TORISEL[™]
(temsirolimus) injection

CAMPTO[®]
irinotecan



TID TILL BEHANDLINGSSVIKT (TTF) – CYTOSTATIKA



Figur 3. Tid till behandlingssvikt (TTF) var signifikant längre med vinorelbine än med docetaxel (7,7 månader respektive 5,6 månader, HR 0,50; 95% CI 0,38–0,64; $p=0,0001$). Detta var ett sekundärt effektmått i studien. D = docetaxel; V = vinorelbine; T = trastuzumab

Behandlingskombinationen med vinorelbine gav även signifikant färre biverkningar än behandling med docetaxel (grad 3–4-toxicitet; 81 procent jämfört med 51 procent; $p<0,0001$). Dessutom fick signifikant färre patienter med vinorelbine avbryta sina behandlingar på grund av biverkningar ($p<0,001$).

Hos patienter som fick docetaxel var biverkningar som leukopeni dubbelt så vanligt (40 respektive 21 procent; $p<0,001$). Febrila neutropenier noterades hos 36 procent av de som fick docetaxel, respektive 10 procent av deltagarna i studien som fick vinorelbine ($p<0,001$). Även andra biverkningar som bland annat infektioner och neuropatier sågs oftare hos de som behandlades med docetaxel.

SLUTSATS

Vår slutsats är att trastuzumab i kombination med vinorelbine är ett bra alternativ till docetaxel som första linjens behandling för kvinnor med metastaserad HER2-positiv bröstcancer eller lokalt inoperabel bröstcancer.

Hur kan HERNATA påverka vår kliniska praxis?

Vår studie visar att patienter inte får en sämre prognos om de får ett cytostatika med mindre biverkningar. Vilket är gynnsamt om man ser till livskvalitet. Det gäller alla patienter med metastaserad HER2-positiv bröstcancer.

Särskilt intressant är att trastuzumab i kombination med vinorelbine kan vara ett potentiellt viktigt behandlingsalternativ för skörare patienter där man av olika skäl kan vara tveksam till att ge cytostatika. Dessa är till exempel äldre patienter (över 70 år) och patienter med nedsatt allmäntillstånd.

ELISABET LIDBRINK, MEDICINE DOKTOR,
ÖVERLÄKARE, ONKOLOGISKA KLINIKEN RADIUMHEM-
MET, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, SOLNA,
ELISABET.LIDBRINK@KAROLINSKA.SE



ILLUSTRATION: MAJA LIDBRINK

REFERENSER

1. Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, Snyder R, Mauriac L, Tubiana-Hulin M, Chan S, Grimes D, Anton A, Lluch A, Kennedy J, O'Byrne K, Conte P, Green M, Ward C, Mayne K, Extra JM: Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol* 23: 4265-4274, 2005.
2. Dawood S, Broglio K, Buzdar AU, Hortobagyi GN, Giordano SH: Prognosis of women with metastatic breast cancer by HER2 status and trastuzumab treatment: an institutional-based review. *J Clin Oncol* 28: 92-98, 2010.
3. Nielsen DL, Andersson M, Kamby C: HER2-targeted therapy in breast cancer. Monoclonal antibodies and tyrosine kinase inhibitors. *Cancer Treat Rev* 35: 121-136, 2009.
4. HERNATA-studien, Andersson M, E Lidbrink E, Bjerre K, et al, Phase III Randomized Study Comparing Docetaxel Plus Trastuzumab With Vinorelbine Plus Trastuzumab As First-Line Therapy of Metastatic or Locally Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: The HERNATA Study, *J Clin Oncol* 29:264-271, 2011, <http://jco.ascopubs.org/content/29/3/264.short>.



Kristina levde ett normalt liv under större delen av de dryga sex åren med behandlingen. Hon kunde till och med återgå till sin älskningsysselsättning: jogging!

PATIENTFALL KRISTINA

40-årig tvåbarnsmor med uttalad läkar- och sjukhusskräck. Infördes till en akutmottagning för dryga sex år sedan. Anhöriga tvingade in henne. Allmäntillståndet var starkt nedsatt. Patienten hade svåra smärtor i skelettet, höga levervärden och högt kalcium. Det fanns en stor tumör i ena bröstet. Levern och även skelettet var genomslätt av metastaser. Punktion visade HER2-positiv, högproliferativ och hormonreceptor-negativ bröstcancer i levern och i bröstet.

Behandling med låga doser docetaxel och trastuzumab och bisfosfonat påbörjades akut. Patienten överfördes till hospis på grund av att hon bedömdes vara i livets slutskede. Successivt normaliserades

hennes värden, levern normaliserades helt och tumören i bröstet försvann.

Patienten erhöll denna behandling i mer än två år. På grund av progress bytte till vinorelbine i kombination med trastuzumab som höll sjukdomen stängd i 1,5 år. Därefter bytte till lapatinib och capecitabin som också gav komplett remission och som gavs under ett år. Fick hjärnmetastaser som behandlades med strålkirurgi. Behandlingen upprepades flera gånger. Patienten hade aldrig några symptom annat än lätt facialis pares.

På grund av progress bytte till gemcitabin, karboplatin och trastuzumab senare CM-behandling (cyklofosfamid/metotrexat). Patienten avled efter 6,5 år i sin sjukdom.

NU FLER ÄN 20 000 PATIENTER BEHANDLADE MED ZARZIO®¹

SVERIGES MEST ANVÄNDA FILGRASTIM²



MINDRE ÄN HALVA KOSTNADEN JÄMFÖRT MED NEUPOGEN^{3,*}

BEHANDLING MED BIOSIMILAR FILGRASTIM REKOMMENDERAT ENLIGT EORTC⁴



Pioneering the future

Sandoz Biopharmaceuticals: Sandoz är ett av världens ledande företag inom generika/biosimilars och en del av Novartis. Sandoz är en pionjär inom biosimilarutveckling och startade redan 1997. Detta resulterade i den första biosimilarprodukten på marknaden 2007, Omnitrope®. Sedan dess har ytterligare två produkter lanserats, Binocrit® och Zarzio®, vilket gör Sandoz till det enda företaget med tre biosimilars på marknaden. Sandoz Biopharmaceuticals har 8–10 biosimilarprodukter under utveckling, däribland monoklonala antikroppar. Sandoz har mer än 60 års erfarenhet av bioteknisk produktion och tillverkningen sker bland annat i Österrike. Förutom biosimilars utvecklar Sandoz även generika inom onkologi, till exempel Docetaxel Sandoz® och Irinotecan Sandoz®.



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

Referenser: 1. Sandoz, data on file. 2. Svensk Läkemedelsdata, SLD februari 2011. 3. www.fass.se 4. Aapro MS, et al. Eur J Cancer. 2011;47:8-32. *Biosimilars är för närvarande inte utbytbara i Sverige.



stop

stop

stop

stop

stop

stop



stop



stop

EGFR-HÄMNING VID ICKE-SMÅCELLIG LUNCANCER

Translationell forskning med framgång

Konventionell behandling vid icke-småcellig lungcancer utgörs av operation, cytostatikabehandling och strålbehandling. Överlevnaden har länge förbättrats men håller nu på att stagnera. Men i takt med den snabba molekylärbiologiska utvecklingen har nya möjligheter öppnats. Under de senaste åren har EGFR-receptorn varit i fokus för målriktad behandling av icke-småcellig lungcancer. Samtidigt har prediktiva biomarkörer utvecklats för att kunna identifiera den undergrupp av patienter som kan vara betjänta av sådana målriktade behandlingar. Här beskriver docent **Simon Ekman**, Akademiska sjukhuset, Uppsala, och överläkare **Mikael Johansson**, Umeå universitetssjukhus, den senaste utvecklingen på området.

Lungcancer beräknas orsaka 1,2 miljoner människors död årligen i världen och rökning är den enskilt viktigaste riskfaktorn. I Sverige insjuknar 2 900 människor varje år i lungcancer och 2 500 avlider av sjukdomen. Icke småcellig lungcancer (NSCLC) utgör cirka 80 procent av alla lungcancerfall. Den delas in i ytterligare undergrupper där skivepitelcancer, adenokarcinom, adenoskvamös cancer och storcellig lungcancer är de vanligaste.

NSCLC utgör en heterogen sjukdomsgrupp med stor klinisk variation i svar på behandling och överlevnad. NSCLC stadiindelade i lokaliserad lungcancer (stadierna I-II), lokalt avancerad lungcancer (stadierna IIIA-IIIB) och metastaserad lungcancer (stadium IV).

Patienter med stadium I-tumörer har efter kirurgisk intervention en femårsöverlevnad på 50–70 procent och där tillägg av adjuvant cytostatikabehandling

kan förbättra totalöverlevnaden med ytterligare 4–5 procent efter fem år.

Lokalt avancerad lungcancer opereras i enstaka fall (stadium IIIA) men en kombination av cytostatikabehandling och strålbehandling (radiokemoterapi) är den vanligaste behandlingen för dessa patienter. En femårsöverlevnad på 24 procent rapporterades i en svensk randomiserad fas II-studie av radiokemoterapi vid lokalt avancerad lungcancer¹.

Patienter med metastaserad sjukdom behandlas palliativt med främst cytostatika och medianöverlevnaden för denna patientgrupp är endast 8–9 månader med en femårsöverlevnad på mindre än 10 procent. Behovet av att förbättra behandlingsresultaten är sålunda stort, men utvecklingen av konventionell cytostatikabehandling vid NSCLC har nu hamnat på en terapeutisk plattform med en medianöverlevnad på 8–10 månader.

I takt med den snabba molekylärbiologiska utvecklingen har dock nya möjligheter öppnats för behandling av NSCLC och optimismen är stor att kunna ta ett språng från den nuvarande terapeutiska plattformen. Denna utveckling har redan inletts och under de senaste åren då målriktade terapier varit ett begrepp har EGFR-receptorn (epidermal growth factor) varit i fokus för målriktad behandling av NSCLC.

Samtidigt med tillkomsten av EGFR-hämmande terapier har betydelsen av prediktiva biomarkörer uppdagats för att kunna identifiera den undergrupp av patienter som kan vara betjänta av sådana målriktade behandlingar.



stop

En kombination av prekliniska och kliniska studier av EGFR-tyrosinkinashämmarna (TKi) gefitinib (Iressa) och erlotinib (Tarceva) har här visat vägen i fruktbara translationella studier.

EGFR I CELLSIGNALERING

Tillväxtfaktorer har betydelse för utveckling och progression av de flesta tumörsjukdomar genom att stimulera celltillväxt, förhindra apoptos eller stimulera kärnbildning. Tillväxtfaktorer kan uttryckas av icke transformerade värdceller och stimulera tumörceller parakrint eller uttryckas av tumörcellerna själva och stimulera tumörcelltillväxt autokrint. En dysregulerad tillväxtstimulering anses vara en av de fundamentala kännetecknen för cancer.

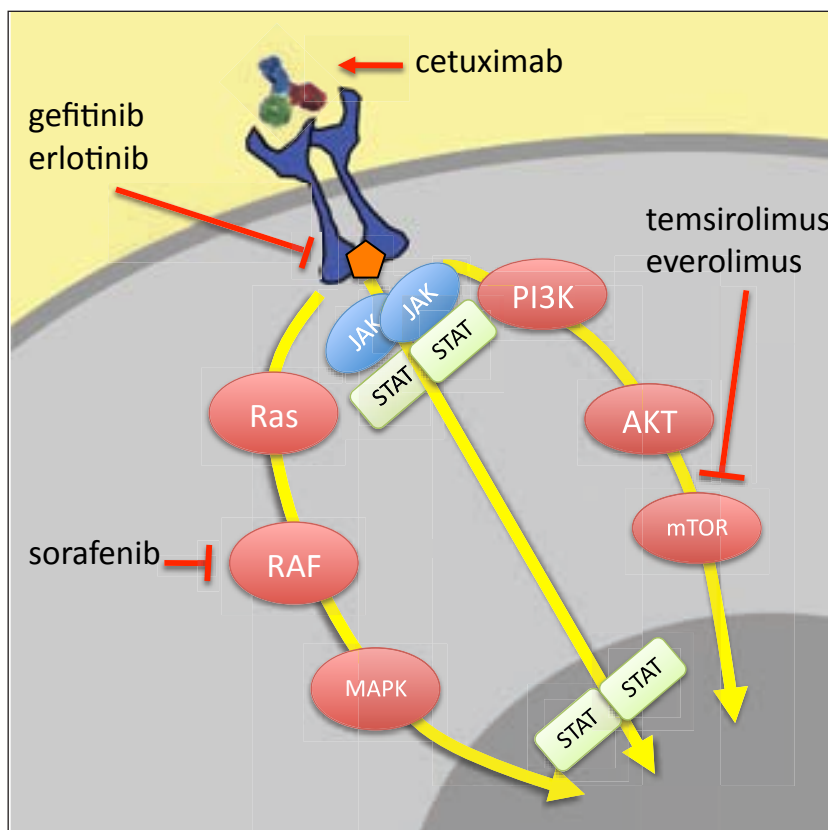
En av de första tillväxtfaktorerna som beskrevs var epidermal growth factor (EGF) som isolerades och karakteriserades av Stanley Cohen². Det banbrytande arbetet med tillväxtfaktorer uppmärksammades senare med nobelpriset i fysiologi och medicin 1986 vilket Cohen delade med kollegan Rita Levi-Montalcini. Cohen beskrev tidigt att EGF har förmågan att binda ett cellyteprotein som senare karakteriserades som epidermal growth factor receptor (EGFR).

I dag vet vi att EGFR är en av flera närbesläktade transmembrana proteiner i ErbB-familjen som förutom EGFR (även benämnd ErbB1/HER1) även består av ErbB2 (HER2), ErbB3 (HER3) och ErbB4 (HER4)³. EGF binder framförallt EGFR. TGF α , neuregulin 1-4 och amfregulin är andra ligander med förmåga att binda och stimulera receptorer i ErbB-familjen.

Receptorerna i ErbB-familjen är receptortyrosinkinaser och vid bindning av ligand till receptorns extracellulära del bildas homo- eller heteroreceptordimerer varvid receptorns intracellulära tyrosinkinadomän aktiveras och en intracellulär signalering inleds. EGFR bildar gärna heterodimerer med ErbB2 som saknar egen ligand men som tillsammans med EGFR får förmågan att signalera.

Efter aktivering av EGFR kan ett flertal intracellulära signaleringsvägar aktiveras. EGFR kan till exempel stimulera proliferation via signalvägen RAS/RAF/MAPK och förhindra apoptos via PI3/AKT/mTOR-signalaskaden. En di-

HÄMMARE AV NEDSTRÖMS SIGNALVÄGAR FÖR EGFR



Figur 1. EGFR med nedströms signalering via Ras/MAPK, PI3K/AKT och JAK/STAT. Vanliga mål för terapeutisk intervention med olika hämmare markeras med röda pilar. Av dessa hämmare är erlotinib och gefitinib godkända för behandling av icke-småcellig lungcancer medan de andra är föremål för vidare studier.

rekt aktivering av transkriptionsfaktorer ur STAT-familjen via JAK leder till expression av gener associerade med cellöverlevnad. Signaltransduktionen nedströms om EGFR är således komplex med ett flertal signalvägar med betydelse vid tumörsjukdomar (figur 1).

Ett flertal potentiella biomarkörer och mål molekyler för cancerbehandling finns i detta komplicerade nätverk även om de flesta behandlingsstrategier i dag är riktade direkt mot cellytereceptorn EGFR. Vid lungcancer är såväl tillväxtfaktorn EGF som dess receptor EGFR vanligen uttryckta och autokrin stimulering av tumörtillväxt via EGF är viktigt för tillväxt av lungcancer. EGFR är överuttryckt hos 40–80 procent av patienter med icke-småcellig lungcancer och ErbB2 är överuttryckt hos 18–33 procent av patienter med icke-småcellig lungcancer.

Det finns flera sätt att blockera signaler via tillväxtfaktorer, inklusive neutra-

liserande antikroppar mot själva tillväxtfaktorn (liganden) alternativt andra ligandbindare, antikroppar som blockerar tillväxtfaktorreceptorer, receptortyrosinkinashämmare (RTKi) och hämmare av nedströms signalvägar (figur 1). Effektiviteten av dessa metoder har testats i olika experimentella tumörmodeller. När det gäller EGFR i icke-småcellig lungcancer har man kliniskt framför allt studerat den blockerande antikroppen cetuximab (Erbix) och EGFR-tyrosinkinashämmare som gefitinib och erlotinib.

KLINISKA MARKÖRER

Efter att gefitinib och erlotinib i experimentella studier på cancercellinjer bevisats ha antitumorala effekter startades tidiga kliniska fas I- och fas II-studier. För gefitinibs del befanns slutligen 250 mg dagligen vara en lämplig dos och för erlotinib 150 mg dagligen, båda som perorala medicineringar. Dosisbegränsande

MARKÖRER FÖR EGFR-TYROSINKINASHÄMMARE

KLINISKA MARKÖRER	
<i>Prediktivt för respons</i>	<i>Prediktivt för överlevnad</i>
Kön	Rökhistoria
Histologi	Histologi
Rökhistoria	Allmäntillstånd Respons på tidigare terapi Tidigare platinium Hudutslag (eng. rash)
BIOLOGISKA MARKÖRER	
<i>Prediktivt för respons</i>	<i>Prediktivt för överlevnad</i>
EGFR-genmutationer	
EGFR-genkopieökning	EGFR-genmutationer
HER2-genkopieökning	EGFR-genkopieökning
Akt-aktivering	

Tabell 1. Kliniska och biologiska markörer för känslighet vid behandling med EGFR-tyrosinkinashämmare i icke-småcellig lungcancer.

biverkningar var i första hand diarréer och hudutslag (eng. rash), båda dosberoende och reversibla.

I en stor fas III-studie från 2005, ISEL-studien, jämfördes behandling med gefitinib (1 129 patienter) med placebo (563 patienter), men ingen signifikant skillnad i överlevnad fanns (medianöverlevnad 5,6 månader för gefitinib jämfört med 5,1 månader för placebo, $p=0,09$)³.

I ytterligare en fas III-studie, BR.21, i vilken 731 patienter inkluderades, jämfördes effekten av erlotinib mot BSC (best supportive care) i andra linjens behandling av patienter med NSCLC. De som erhöll erlotinib 150 mg dagligen hade en signifikant längre medianöverlevnad på 6,7 månader jämfört med kontrollarmens 4,7 månader och en progressionsfri överlevnad (PFS) på 2,2 månader jämfört med 1,8 månader.

De vanligaste biverkningarna för erlotinib bestod i rash och diarré. Studien ledde till att erlotinib nu är registrerat för behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke-små-

cellig lungcancer som har sviktat på minst en tidigare kemoterapibehandling³. Det föreligger även data som påvisar fördelar för erlotinib med avseende på fysisk funktion och global livskvalitet, vilket är viktiga parametrar vid palliativ behandling av metastaserad sjukdom.

I en annan senare randomiserad fas III-studie, INTEREST, med 1 466 patienter tidigare behandlade med platinumbaserad cytostatika jämfördes gefitinib med docetaxel vid avancerad eller metastatisk NSCLC och ingen signifikant skillnad i överlevnad noterades (non-inferiority-analys), men gefitinib hade en mer fördelaktig toxicitetsprofil¹⁴.

I ISEL- och BR.21-studierna observerades retrospektivt att det var vissa undergrupper av patienter som framför allt hade nytta av behandlingarna. I dessa grupper av patienter fanns icke-rökare, kvinnor, patienter med adenokarcinom och patienter av asiatiskt ursprung (tabell 1).

Parallellt med studierna av EGFR-tyrosinkinashämmare i andra och tredje

linjens behandling av NSCLC utvärderades nyttan av att kombinera gefitinib eller erlotinib med etablerad cytostatikabehandling i första linjens behandling av avancerad NSCLC.

Fyra stora fas III-studier av patienter med obehandlad avancerad NSCLC, sammanlagt med mer än 4 000 patienter, utvärderade kombinationsbehandling av cytostatika med erlotinib (TRIBUTE, TALENT) eller gefitinib (INTACT-1 och 2), men inga signifikanta skillnader i överlevnad observerades. En subgruppsanalys visade dock på en förlängd överlevnad hos icke-rökare som behandlades med erlotinib plus cytostatika jämfört med placebo plus cytostatika³.

BIOLOGISKA MARKÖRER

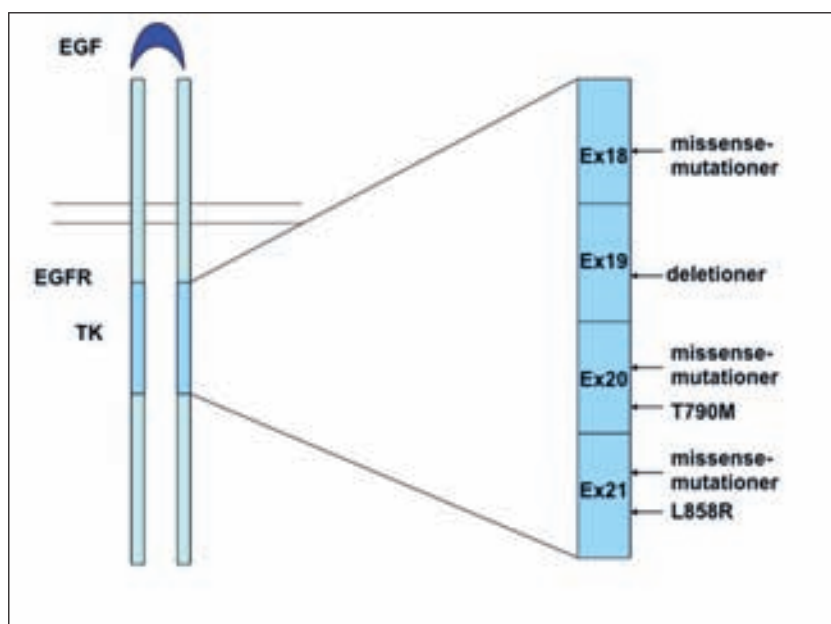
Även om kliniska karakteristika kan vara värdefulla för att identifiera patienter som kan ha nytta av EGFR-tyrosinkinashämmare så är en patients Selektion som är baserad på mätbara biologiska karakteristika att föredra. Detta beror inte minst på att de kliniska särdragen avspeglar viktiga tumörbiologiska egenskaper hos sjukdomen.

Proteinuttryck av EGFR, mätt med immunhistokemisk färgningsteknik, var den första biologiska markören som retrospektivt analyserades hos patienter som behandlats med EGFR-tyrosinkinashämmare. I BR.21-studien observerades att patienter med EGFR-positiva tumörer, mätt med immunhistokemi, hade en bättre överlevnad om de behandlades med erlotinib jämfört med placebo medan ingen skillnad sågs hos patienter med EGFR-negativa tumörer.

Andra studier har inte kunnat visa ett sådant positivt prediktivt värde för EGFR-uttryck analyserat med immunhistokemi. En senare metaanalys från 2009 talar dock för att immunhistokemi på ett signifikant sätt kan förutsäga behandlingsnytta av gefitinib hos patienter med NSCLC av adenokarcinomttyp³.

År 2004 var ett avgörande år inom lungcancerforskningen då tre oberoende forskargrupper identifierade somatiska mutationer i tyrosinkinasdomänen av EGFR och som var associerade med respons för EGFR-tyrosinkinashämmare³. Intressant var att dessa mutationer fanns i betydligt högre utsträckning hos patienter med kliniska karakteristika som

EGFR-MUTATIONER



Figur 2. De vanligaste EGFR-mutationerna står för ungefär 85 procent av alla EGFR-mutationer vid NSCLC, inklusive deletioner i exon 19 och en punktmutation, L858R, i exon 21. Sådana EGFR-mutationer ökar sannolikt känsligheten för tyrosinkinashämmare genom att inducera kritiska strukturella förändringar i det ATP-bindande stället av tyrosinkinasdomänen.

var kopplade till känslighet för gefitinib och erlotinib, som adenokarcinom, icke-rökare, kvinnor och av asiatiskt ursprung.

De vanligaste EGFR-sensitiserande mutationerna, som står för ungefär 85 procent av alla EGFR-mutationer vid NSCLC, inkluderar deletioner i exon 19 och en punktmutation, L858R, i exon 21 (figur 2). Sådana EGFR-mutationer ökar sannolikt känsligheten för tyrosinkinashämmare genom att inducera kritiska strukturella förändringar i det ATP-bindande stället av tyrosinkinasdomänen. Flera andra EGFR-mutationer har beskrivits men det är fortfarande oklart vilken roll de spelar.

I BR.21-studien med erlotinib, liksom även i andra studier, visade det sig i retrospektiva analyser att behandlings-svar inte endast begränsade sig till patienter med EGFR-mutationer. I sökandet efter andra mekanismer av betydelse för respons och överlevnad vid behandling med EGFR-tyrosinkinashämmare fann man att ett ökat kopietal (eng. copy number) av EGFR-genen var associerat med behandlingssvar.

Flera studier har analyserat betydelsen av kopietal av EGFR för känslighet för tyrosinkinashämmare med hjälp av

fluorescens in situ hybridisering (FISH) och i BR.21-studien fann man att behandlingssvar för FISH-positiva patienter var 21 procent jämfört med 5 procent för FISH-negativa.

Skillnaden i totalöverlevnad för mutationspositiva jämfört med mutationsnegativa var inte signifikant medan FISH-positiva patienter hade en signifikant överlevnadsvinst. Intressant nog visade en annan forskargrupp att EGFR-FISH-positivitet var associerat med kliniska och biologiska karakteristika som var utmärkande för TKi-känslighet, som EGFR-mutationer, icke-rökare och av kvinnligt kön³.

Tidigare nämnda metaanalys av prediktiva biomarkörer indikerade att även FISH-positivitet var korrelerat till behandlingsnytta av gefitinib hos patienter med adenokarcinom³ (tabell 1).

Förutom analyser av själva EGFR har det bedrivits intensiva biomarkörstudier för att identifiera ytterligare faktorer av betydelse för TKi-känslighet. I detta arbete har genen för K-Ras identifierats som en viktig faktor. K-Ras-proteinet är en viktig komponent i signaleringen nedströms om EGFR (figur 1) och har visats vara muterat i 15–30 procent av fallen av adenokarcinom i lungan.

Dessa mutationer är associerade till en sämre prognos hos patienterna och förekommer vanligen hos rökare. Studier har visat att K-Ras-mutationer och EGFR-sensitiserande mutationer inte förekommer samtidigt och att lungcancerpatienter med K-Ras-mutationer förefaller mer behandlingsresistenta mot EGFR-tyrosinkinashämmare⁶, men här behövs prospektiva studier för att ytterligare utröna betydelsen av K-Ras som resistensfaktor i selektion av patienter för behandling.

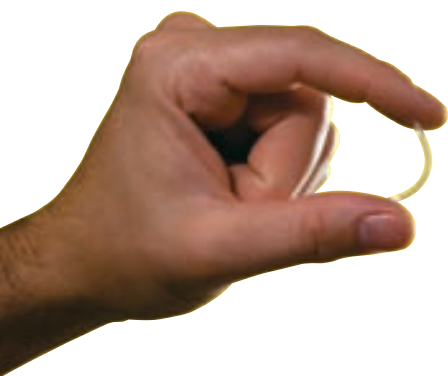
För befintliga biomarkörer föreligger framför allt retrospektiva data och ytterligare prospektiva studier är önskvärda för att ytterligare bekräfta deras värde som biomarkörer. När det gäller första linjens behandling av avancerad lungcancer, det vill säga stadierna IIIB-IV, har sådana steg redan tagits i flera randomiserade biomarkördrivna fas III-studier.

FÖRSTA LINJENS BEHANDLING

I den asiatiska fas III-studien IPASS selekterades 1 217 patienter enligt de kliniska karakteristika som utmärker patienter som är känsliga för EGFR-tyrosinkinashämmare. Sålunda utvaldes icke-rökare och före detta lätta rökare med adenokarcinom och effekten av gefitinib jämfördes med karboplatin/paklitaxel i första linjens behandling av patienter med avancerad NSCLC.

Progressionsfri överlevnad (PFS) var signifikant till fördel för gefitinib med en tolv månaders PFS på 25 procent jämfört med 7 procent för cytostatikaarmen. Det fanns också en fördel för gefitinib med avseende på biverkningar medan ingen skillnad i totalöverlevnad sågs⁷. En möjlig förklaring till det senare som framförts är att patienter som progredierat på cytostatikabehandling i stället inlett behandling med gefitinib varför eventuella skillnader i totalöverlevnad suddats ut.

Patienter med EGFR-mutationer (261 patienter, 59,7 procent) hade ytterligare förbättrad PFS (figur 4) och senare prediktiva analyser visade att EGFR-mutationsstatus var en stark prediktor där 71 procent av de som var muterade svarade på gefitinib jämfört med 1,1 procent av de som inte var muterade. Patienter som var negativa för EGFR-mutationer (176 patienter, 40,3 procent) uppvisade en sig-



ONCE-YEARLY
VANTAS[®]
(histrelinacetat)

VANTAS IMPLANTAT TILL 12-MÅNADERS BEHANDLING AV AVANCERAD PROSTATACANCER

Den enda GnRH-agonisten för 1-års behandling



nifikant längre PFS om de erhöill karbo-
platin/paklitaxel jämfört med gefitinib.

IPASS-studien låg till grunden för att
Iressa år 2009 godkändes av EU:s läke-
medelsmyndighet EMA för behandling
av lokalt avancerad eller metastaserad
NSCLC hos patienter med aktiverande
EGFR-mutationer. Två japanska studier
har senare bekräftat vinsten med att be-
handla EGFR-mutationspositiva patien-
ter med gefitinib i första linjen hos pa-
tienter med avancerad NSCLC. I dessa två
studier bekräftades först de aktiverande
EGFR-mutationerna innan patienterna
kunde randomiseras mellan cytostatika
och gefitinib.

Maemondo och kollegor i North-East
Japan Study Group drog slutsatsen att
behandling med gefitinib gav signifi-
kant längre progressionsfri överlevnad
på 10,8 månader jämfört med 5,4 må-
nader för cytostatika med en imponer-
ande skillnad i responsfrekvens (73,7
procent för gefitinib jämfört med 30,7
procent för cytostatika)(8). Liknande po-
sitiva data föreligger nu för erlotinib i
första linjens behandling av avancerad
NSCLC (OPTIMAL-studien, ej publice-
rad).

IPASS-studien genomfördes helt och
hållet i en asiatisk befolkning. För att
utvärdera om EGFR-tyrosinkinashämmare
också uppvisar aktivitet i en väster-
ländsk population gjordes en spansk stu-
die med screening för EGFR-mutationer
i 2 105 patienter med NSCLC och denna
visade att EGFR-mutationspositiva (16,6
procent) som behandlades med erlotinib
i första eller senare linjen hade en vä-
sentligt bättre överlevnad än historiska
kontroller med en progressionsfri över-
levnad på 14 månader och en totalöver-
levnad på imponerande 27 månader⁹.

UNDERHÅLLSBEHANDLING

Värdet av underhållsbehandling efter
initial terapi vid avancerad NSCLC är
under intensiva studier och år 2009 rap-
porterades effekten av underhållsbe-
handling i fas III-studien SATURN
med erlotinib 150 mg dagligen jämfört
med placebo hos 889 patienter som inte
hade progredierat på initial behandling
med fyra cykler platinuminnehållande
cytostatika.

Erlotinibbehandlade patienter visade
en signifikant ökad progressionsfri över-
levnad på 12,3 veckor jämfört med 11,1

veckor i placeboarmen med tydligast ef-
fekt hos EGFR-mutationspositiva pa-
tienter och med en ökad totalöverlevnad
oavsett mutationsstatus¹⁰.

SATURN-studien var grunden till
att erlotinib (Tarceva) år 2010 godkän-
des i Europa för underhållsbehandling
som monoterapi hos patienter med lo-
kalt avancerad eller metastaserad NS-
CLC som uppvisar stabil sjukdom efter
fyra behandlingsomgångar platinumba-
serad kemoterapi i första linjen.

I en annan fas III-studie, ATLAS-stu-
dien, inkluderades 1 160 patienter som
inte progredierat på initial behandling
med fyra kurer cytostatika plus angioge-
neshämmaren bevacizumab (Avastin),
och där underhållsbehandlingen utgjor-
des av bevacizumab (15 mg/kvadratme-
ter var tredje vecka) och erlotinib (150
mg dagligen) jämfört med bevacizumab
som singelbehandling.

En signifikant ökad progressionsfri
överlevnad sågs för bevacizumab plus er-
lotinib (4,8 månader jämfört med 3,7
månader) medan ingen vinst i totalöver-
levnad sågs¹⁰.



**"Under de senaste åren har
EGFR-receptorn varit i fokus
för målriktad behandling av
NSCLC."**

RESISTENSAKTÖRER

Liksom vid många andra typer av can-
cerbehandling så upptäcks förr eller se-
nare problem med resistensutveckling
och detta är också sant för EGFR-rikta-
de terapier, där både inre (eng. intrinsic)
och förvärvad resistens har identifierats.
Pao och kollegor upptäckte i patienter
som var resistent mot gefitinib eller er-
lotinib en ny mutation i exon 20 i EG-
FR-genen, vilken leder till substitution
av aminosyran treonin till metionin vid
position 790 (T790M) i kinasdomänen
av receptorn¹¹.

T790M-mutationen leder till föränd-
rade egenskaper i kinasdomänen vilket
resulterar i resistens mot tyrosinkinashäm-
mare. Man har senare upptäckt att

mutationen förekommer redan innan pa-
tienterna behandlas med tyrosinkinashäm-
mare. Försök pågår nu att utveckla
irreversibla EGFR-tyrosinkinashäm-
mare för att övervinna denna resistensme-
kanism.

I experimentella studier av EGFR-
muterade lungcancer cellinjer upptäcktes
en ökad aktivitet av receptortyrosinki-
naset MET i form av en genamplifiering,
vilket ledde till en ökad aktivering av
signalvägen för HER3/PI3K/Akt. Ge-
nom att nedreglera MET kunde man
åstadkomma ökad känslighet för gefiti-
nib. För att undersöka den kliniska rele-
vansen av MET som resistensfaktor ana-
lyserades MET-amplifiering hos patien-
ter med NSCLC vars tumörer var EG-
FR-muterade och blivit resistent mot
gefitinib. MET-amplifiering upptäcktes
hos 22 procent (4 av 18) av patienterna.

Andra studier har också bekräftat att
MET-amplifiering förekommer i cirka
20 procent av tumörer med resistens
mot EGFR-tyrosinkinashämmare. För-
utom detta har överuttryck av liganden
till MET, nämligen hepatocyte growth

factor (HGF), identifierats som ytterli-
gare en mekanism för förvärvad resistens
mot tyrosinkinashämmare⁶. Ökad akti-
vering av MET-signalvägen är nu en eta-
blerad resistensmekanism vid behand-
ling med EGFR-tyrosinkinashämmare
och studier pågår för att genom målrik-
tad terapi mot MET övervinna denna
resistens.

Ett annat receptortyrosinkinase som i
experimentella tumörcellsmodeller har
visats spela en viktig roll i resistensut-
veckling mot EGFR-tyrosinkinashäm-
mare är receptorn för insulin-like
growth factor-1 (IGF-1R). IGF-1R kan
aktivera nedströms signalkomponenter
och göra tumörcellerna oberoende av
EGFR⁶. Kliniska data på betydelsen av

EN MÖJLIGHET VID BEHANDLING AV ÄGGSTOCKSCANCER

YONDELIS® ▼

KAN GE EN ÖVERLEVADSSKILLNAD VID ÅTERFALL I PARTIELLT PLATINUMKÄNSLIG ÄGGSTOCKSCANCER¹

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



~30,000 kvinnor i Europa dör årligen av äggstockscancer²

Swedish Orphan Biovitrum fortsätter sitt engagemang i att bekämpa cancer med att tillhandahålla **Yondelis** vid indikationen återfall i platinum känslig äggstockscancer.² Nyligen publicerade data påvisar att kvinnor med återfall i **partiellt platinumkänslig** äggstockscancer får i median **~6-månaders överlevnadsvinst** när de behandlas med kombinationen Yondelis och PLD (peglyerat liposomalt doxorubicin) jämfört mot enbart behandling med PLD.¹ **DENNA BEHANDLING ÄR DEN FÖRSTA PLATINUM- OCH TAXANFRIA KOMBINATIONSBEHANDLINGEN**, som är godkänd vid äggstockscancer. Kombinationen har också visat en förutsägbar och hanterbar biverkningsprofil vilket möjliggör en förlängd behandling. **YONDELIS - VID PARTIELLT PLATINUMKÄNSLIG ÄGGSTOCKSCANCER**



Pharma Mar
Grupo Zeltia
Marketing authorization holder

Referenser: 1. A. Poveda et al Annals of Oncology doi:10.1093/annonc/mdq352 2. Yondelis SPC

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

sobi
SWEDISH ORPHAN BIOVITRUM

112 76 Stockholm, Tfn 08-697 20 00
www.sobi.com

IGF-1R-signalvägen vid resistensutveckling mot EGFR-tyrosinkinashämmare är än så länge begränsade men studier pågår.

Det är troligt att det existerar ytterligare resistensmekanismer vid behandling med EGFR-tyrosinkinashämmare och det finns redan flera andra möjliga exempel rapporterade. En ökad kunskap om cellulära och molekylära mekanismer för resistens vid EGFR-hämmande terapi kan ge oss fler strategier för att ytterligare förbättra behandlingen med denna lovande grupp av cancerläkemedel.

EGFR-BLOCKERANDE ANTIKROPPAR

Cetuximab (Erbix) är en monoklonal antikropp som binder till och blockerar EGFR. Flera fas II-studier har studerat cetuximab i kombination med platinumbaserad cytostatika som första linjens behandling av avancerad eller metastatisk NSCLC men inga signifikanta överlevnadsvinster har hittills kunnat påvisas. I fas III-studien FLEX studerades värdet av tillägg av cetuximab till första linjens behandling med cisplatin/vinorelbin hos patienter med avancerad NSCLC, det vill säga stadium IIIB/IV¹².

Patienter som erhöll cetuximab hade en signifikant ökad medianöverlevnad på 11,3 månader jämfört med 10,1 månader i kontrollarmen, och de patienter som uppvisade hudbiverkningar från första kuren uppvisade ytterligare förbättrad medianöverlevnad på 15 månader jämfört med 8,8 månader för de utan hudbiverkningar. Trots överlevnadsvinster med tillägg av cetuximab har denna behandling inte godkänts av läkemedelsmyndigheterna för behandling av lungcancer.

EGFR-TERAPIER NU OCH I FRAMTIDEN

I och med utvecklingen av nya EGFR-riktade terapier har den nationella planeringsgruppen för lungcancer i Sverige utarbetat riktlinjer för molekylärpatologiska analyser av EGFR där i första hand mutationsanalyser rekommenderas. Rekommendationen är att alla patienter med icke småcellig lungcancer utan skipiteldifferentiering där medicinsk behandling kommer ifråga skall genomgå EGFR-mutationsanalys. Om möjligt bör alla patienter med NSCLC genomgå EGFR-mutationsanalys för att vinna erfarenhet och kunskap. Genomförd mu-

tationsanalys skall registreras i det nationella lungcancerregistret.

I dag diagnostiseras fortfarande ett stort antal lungcancerpatienter på cytologiskt material. Detta kan bli ett problem då det tyvärr ännu inte är möjligt att applicera EGFR-mutationsanalyser på cytologimaterial i klinisk rutindiagnostik. Således gäller även för lungcancer att "tissue is the issue", för att vi i framtiden skall kunna genomföra mer avancerad molekylärpatologisk klassificering av tumörerna i rutindiagnostik.



"Det finns flera sätt att blockera signaler via tillväxtfaktorer, antikroppar som blockerar tillväxtfaktorreceptorer, receptortyrosinkinashämmare och hämmare av nedströms signalvägar."

Detta kommer sannolikt att påverka utredningsförfarandet med ett större behov av datortomografiledda biopsier vid utredning av lungcancer i en nära framtid. Den tekniska utvecklingen av molekylärpatologiska analyser går dock snabbt framåt med allt känsligare tekniker vilket förhoppningsvis öppnar möjligheterna för mutationsanalyser även på mindre material, som cytologiska prov, i en nära framtid.

Inför andra linjens behandling bör i första hand EGFR-mutationsanalys göras (om den inte är utförd inför första linjens behandling) alternativt EGFR-fluorescens in situ hybridisering (FISH). Immunhistokemisk analys av EGFR rekommenderas i andra hand och betraktas tills vidare som rådgivande inför behandling eller utvidgad utredning med FISH eller mutationsanalys.

Det är av stor vikt att utfallet av alla nya molekylärpatologiska analyser följs upp för att möjliggöra en retrospektiv analys av förekomsten av EGFR-mutationer, EGFR-amplifiering och immunhistokemiskt uttryck av EGFR i ett nationellt kliniskt material. Ett första steg mot detta är införandet av frågan huru-

vida EGFR-analys är genomförd eller inte i registreringsblanketten i Svenska lungcancerregistret.

Detta skall dock byggas ut med ett ytterligare register på laboratorienivå där samtliga EGFR-analyser och utfallet av dessa registreras. Arbete med ett sådant register har inletts i samarbete med nätverket för molekylärpatologi i Sverige.

SAMMANFATTNING

Sammanfattningsvis är hämning av EGFR i dag en etablerad behandlings-

strategi vid avancerad NSCLC. EGFR-tyrosinkinashämmare används i dag såväl i första linjens behandling för patienter med aktiverande EGFR-mutationer som i andra linjens behandling för patienter även med icke muterad EGFR. EGFR-mutationer är den första molekylärpatologiska prediktiva faktorn vid NSCLC och analys av EGFR-mutationer skall i dag vara rutin vid utredning och klassificering av lungcancer.

Förhoppningsvis är dessa mutationer bara början på något som i framtiden kan bli en "lungcancerpanel" av prediktiva markörer som underlättar det allt svårare valet av behandling för dessa patienter.

REFERENSER

1. Nyman, J. et al. How to improve loco-regional control in stages IIIa-b NSCLC?: Results of a three-armed randomized trial from the Swedish Lung Cancer Study Group. Lung cancer (Amsterdam, Netherlands) 65, 62-67 (2009).
2. Cohen, S. The stimulation of epidermal proliferation by a specific protein (EGF). Dev Biol. Dec;12(3), 394-407. (1965).

3. Toschi, L. & Cappuzzo, F. Understanding the New Genetics of Responsiveness to Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors. *Oncologist* 12, 211-220 (2007).

4. Kim, E. S. et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. *The Lancet* 372, 1809-1818 (2008).

5. Gupta, R., Dastane, A. M., McKenna, R. & Marchevsky, A. M. The predictive value of epidermal growth factor receptor tests in patients with pulmonary adenocarcinoma: review of current "best evidence" with meta-analysis. *Human pathology* 40, 356-365 (2009).

6. Nguyen KS, K. S., Costa DB. Acquired resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small-cell lung cancers dependent on the epidermal growth factor receptor pathway. *Clin Lung Cancer*. Jul;10(4), 281-9. (2009).

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

8. Maemondo, M. et al. Gefitinib or Chemotherapy for Non-Small-Cell Lung Cancer with Mutated EGFR. *New England Journal of Medicine* 362, 2380-2388 (2010).

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

10. Galetta, D., Rossi, A., Pisconti, S., Millaku, A. & Colucci, G. Maintenance or non-maintenance therapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: that is the question. *Cancer treatment reviews* 36, S30-S33.

11. Pao, W. et al. Acquired Resistance of Lung Adenocarcinomas to Gefitinib or Erlotinib Is Associated with a Second Mutation in the EGFR Kinase Domain. *PLoS Med* 2, e73 (2005).

12. Pirker, R. et al. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomised phase III trial. *The Lancet* 373, 1525-1531 (2009).

SIMON EKMAN, DOCENT, LÄKARE, INSTITUTIONEN FÖR ONKOLOGI, RADIOLOGI OCH KLINISK IMMUNOLOGI, AKADEMISKA SJUKHUSET, UPPSALA, SIMON.EKMAN@ONKOLOGI.UU.SE



MIKAEL JOHANSSON, ÖVERLÄKARE, UNIVERSITETSLEKTOR, CANCERCENTRUM, ONKOLOGISKA KLINIKEN, UMEÅ, MIKAEL.JOHANSSON@ONKOLOGI.UMU.SE



The Power of
Amgen Oncology™



AMGEN
Oncology



MARIANO BARBACID, UPPTÄCKAREN AV DEN HUMANA ONKOGENEN

”Dagens cancerforskning befinner sig bara i början”

Cancerforskning var ämnet när Centrum för biovetenskaper arrangerade sin första temadag om forskning i februari i Novumhuset vid Karolinska institutet och Karolinska universitetssjukhuset i Flemingsberg.

I sina välkomstord formulerade centrets föreståndare, professor Rune Toftgård, en förhoppning om årliga temadagar för att spegla verksamheten vid Centrum för biovetenskaper.

Första talare under temadagen var en av den internationella cancerforskningens förgrundsgestalter, Mariano Barbacid, gruppledare för experimentell onkologi vid det nationella cancerforskningscentret CNIO (Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas) i Madrid, Spanien. Han deltar även i samarbetsprojekt med forskare vid Centrum för biovetenskaper.

Från 1970-talet bedrev Mariano Barbacid sin forskning inom National Cancer Institute, Maryland, USA och uppmärksammades när han ledde arbetet för att isolera den första humana onkogenen, H-ras, år 1982.

Efter en period i läkemedelsindustrin (Bristol Myers Squibb) återvände han till Spanien i slutet av 1990-talet och grundade CNIO.

Hans utgångspunkt är att dagens cancerforskning bara befinner sig i början.

– Trots att vi sedan 30 år har molekylärbiologiska data om cancer har vi mycket kvar att ta reda på. Exempelvis mer kunskap om onkogener och vilka signalvägar som leder fram till cancersjukdom, säger Mariano Barbacid.

CENTRUM FÖR BIOVETENSKAPER

Samarbete och brobyggande ska grunda för världsledande cancerforskning.

Cancer tillsammans med hjärtsjukdomar och diabetes är några viktiga forskningsområden för Centrum för biovetenskaper (CB), granne med Karolinska universitetssjukhuset i Huddinge.

Grunden för Centrum för biovetenskaper är en nära samverkan mellan sjukvård, universitet och industrin – något som blir allt vanligare bland verksamheter som har ambitionen att ligga i framkanten av medicinsk forskning och utveckling av nya läkemedel.

Centrum för biovetenskaper består av ett 20-tal internationella forskargrupper inom områden som spänner från molekylärbiologi till genetik. Organisatoriskt tillhör CB Karolinska institutet och huvudfinansieringen kommer från Stockholms läns landsting. Bland andra finansiärer kan nämnas Huddinge och Botkyrka kommuner, Cancerfonden, European Research Council (ERC), EU:s ramprogram för forskning, Strategiska

forskningsstiftelsen, Vetenskapsrådet och Wallenbergstiftelsen.

Rune Toftgård, som är Centrums föreståndare, forskar själv inom miljötoxikologi och cancerbiologi.

– För oss är landstingets och kommunernas stöd helt avgörande. Det utgör basen i vår verksamhet. Den nära samverkan som utvecklats med landstinget, universitet och regional biotech-industri är dessutom en väsentlig förklaring till våra framgångar, säger Rune Toftgård.

I mitten av februari meddelades att forskare från Centrum för biovetenskaper ska samordna en stor EU-satsning på så kallad systemmikroskopi. Inom projektet vill man följa biologiska förlopp till skillnad från dagens metoder som mest ger stillbilder.

– Vi vill till exempel förstå hur en cancercell kan frigöra sig och röra sig bort från modertumören och etablera metastaser, säger Staffan Strömblad, professor i klinisk molekylärbiologi och verksam vid Centrum för biovetenskaper.



"Epigenetiska förändringar, som i histoner, kan bli ett mål för att vända cancerutveckling", säger professor Karl Ekwall (till vänster), här i samtal med Rune Toftgård och Mariano Barbacid.

MUTATIONER I K-RAS VANLIGA

Man vet att mutationer i K-ras (Kirsten rat sarcoma), en så kallad proto-onkogen, är mycket vanliga och aktiva i totalt en tredjedel av alla tumörer hos människan. Men hur ofta muterat K-ras förekommer varierar kraftigt mellan olika tumörtyper.

– I pankreascancer hittas sådana mutationer i 90 procent av alla tumörer, men i kolorektala tumörer är andelen 45 procent och i lungcancer bara 25 procent. Hur kan det se så olika ut i tre cancerformer som har det gemensamt att

de orsakar många dödsfall, frågar sig Mariano Barbacid.

Han och hans forskare har funnit avgörande skillnader vad gäller vilken roll muterat K-ras har i olika cancertyper. I sina försök såg man till exempel att förekomst av muterat K-ras var tillräckligt för att adenokarcinom skulle utvecklas i fullmogna lungceller.

Men för kolorektal cancer var bilden en annan. Mogna tarmceller var resistenta mot muterat K-ras, men inte stamceller. Men för att tumörutvecklingen skulle komma igång krävdes först att

andra mutationer banade väg för K-ras.

När forskarna studerade biologin vid utveckling av pankreascancer fann de ytterligare en variant. Där innebar K-ras-mutationer ingen tumörutveckling ens om skyddsfaktorn p53 hade blockerats.

Helt andra händelser behövdes för att K-ras skulle leda till cancer.

– Det behövdes initialt en inflammation i bukspottkörteln, en pankreatit. Även om inflammationen läkte ut och aldrig blev kronisk kunde det vara tillräckligt för att muterat K-ras skulle leda till cancer, förklarar Mariano Barbacid.

Även om K-ras är så frekvent och betydelsefull vid många olika cancerformer saknas än så länge läkemedel riktade mot detta mål. Däremot finns det en uppsjö av olika läkemedel som framgångsrikt riktar sig mot kinaser senare i signalkedjan.

PANKREASCANCER SVÄR MOTSTÅNARE

Pankreascancer är en mycket allvarlig sjukdom och bara hälften av nydiagnostiserade patienter lever ett halvår efter diagnos. Dagens läkemedelsbehandlingar kan förlänga livet med några veckor och kirurgi är sällan ett alternativ, inte heller cytostatika eller strålterapi.

– Medan behandling av många andra cancerformer har lett till stora framgångar är prognosen för en patient med pankreascancer i princip densamma som för 30 år sedan, konstaterar Matthias Löhr, gastroenterolog och överläkare som delar sin tid mellan klinisk verksamhet på Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge, och Centrum för biotekniker.

Forskningen har gett många negativa besked.

– Mer än 1 000 olika målriktade molekyler har testats men utan effekt på pankreascancer.

Traditionellt har man sett stromat i pankreas som en passiv vävnad, men en omvärdering sker så att man numera betraktar stromat som en aktiv del av organet. Och stromat kan bli ett mål för nya och bättre behandlingar.

EPIGENETIK KritisK FAKTOR

Det finns ett mänskligt genom men flera hundra epigenom. Det är ett sätt att uttrycka komplexiteten inom epigenetiken.

De epigenetiska komponenterna, histoner, bestämmer om gener i DNA ska vara aktiva eller passiva. Tillsammans med DNA bildar histonerna kromatin. DNA är i princip identiskt i alla kroppsceller (utom könscellerna) men tack vare histoners aktivitet uttrycks gener olika i olika celler beroende på celltyp. I en muskelcell, blodcell eller nervcell är alltså olika gener aktiva.

Sådana styrande histonprocesser är också viktiga när stamceller ska få sin slutliga uppgift som mogen cell.

– Epigenetiken är en kritisk faktor för cellernas differentiering, förklarar Karl

Ekwall, professor i medicinsk genetik med fokus på epigenetik, en av föreläsarna under temadagen.

En punkt som är känslig är den så kallade remodeleringen. Den innebär att kromatinkomplexet (DNA och histoner) byggs om när gener slås på eller av.

– Om denna process störs kan det innebära att en gen felaktigt aktiveras eller slås av. En konsekvens kan bli att gener som trycker ner tumörer försvagas – och att en tumörutveckling kan ske. Mönstret i förändringar hos histoner kan bland annat användas för att bedöma risken att en tumör återkommer efter behandling.

”Trots att vi sedan 30 år har molekylärbiologiska data om cancer har vi mycket kvar att ta reda på.”

Mariano Barbacid

EPIGENETIK KOMPLEMENT VID AML

I framtiden hoppas man kunna återställa förändringar hos histoner med epigenetisk terapi, exempelvis så kallade HDAC-hämmare (histondeacetylas), azacitidin och fler läkemedel.

– En sjukdom där vi hoppas att epigenetisk behandling ska vara ett komplement är akut myeloisk leukemi, AML, säger Sören Lehmann, överläkare vid Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge, och som samarbetar med Karl Ekwalls forskargrupp.

Specifik metylering av DNA leder till former av AML som är skilda från varandra. En forskargrupp redovisade i tidskriften *Cancer Cell* i januari 2010 data där 344 AML-patienter ingick. Forskarna delade in patienterna i 16 grupper, så kallade kluster, utifrån metyleringsprofilerna och Sören Lehmann förklarar:

– Sådana kluster kan vara markörer för patienters prognos. Ju mer så kallad CpG-metylering desto bättre blir prognosen för tvåårsöverlevnad och progressionsfri överlevnad. Tidigare har man varit inriktad på att kartlägga metylering av så kallade CpG-öar, men i dag anses det att mutationer utanför dem är viktigare för cancer. Nu siktar forskningen på att hitta förändringar av histoner och sedan utveckla nya målriktade läkemedel som kan normalisera kromatinet.

Enzymet PAK4, eller p21-aktiverat kinas-4, är ett av fyra p21-aktiverande serin/treoninkinaser. De är inblandade i flera biologiska aktiviteter, bland annat i cellskelettet och cellkärnesignalering. Det är en förutsättning för liv och när man slår ut genen som kodar för PAK4 hos möss så dör embryon i tidiga stadier.

PAK4 överuttrycks hos flera vanliga cancerformer som tumörer i bukspottkörteln, prostata, bröst, lunga, tjocktarm och äggstockar.

Staffan Strömblad, professor i klinisk molekylärbiologi och en av de ledande forskarna som framträdde under temadagen, visade förra året tillsammans

med kollegor i tidskriften *PNAS*, att PAK4 reglerar tillväxt, migration och metastasering av äggstockscancerceller vilket leder till sämre prognos.

– Överuttryck av PAK4 är en förutsättning för att tumörceller ska lossna från modertumören och migrera. Vi har bland annat använt en zebrafiskmodell för att studera hur tumörceller sprider sig vid överskott av PAK4. PAK4 hämmar vidhäftningen mellan tumörceller. PAK4 hämmar dessutom apoptos av tumörceller.

HEDGEHOG-SIGNALERING ETT MÅL

Så kallad hedgehog-signalering är en mekanism som är viktig för celltillväxt och cellmognad under fosterutvecklingen. Hos en vuxen ska den signalvägen normalt vara avstängd, men har en roll för bland annat ”normalt underhåll” av vävnader och stamceller.

Mutationer i genen som kodar för proteinet hedgehog kan slå på signalvägen igen – något som kan leda till att flera slags cancer utvecklas. Basalcellskarcinom, gliom, melanom, multipelt myelom, prostatacancer och småcellig lungcancer är några exempel.

Hedgehog-genen upptäcktes först i studier av bananflugor, där förändringar i genen ledde till att flugans embryo fick pigglignande utskott över hela kroppen



Staffan Strömblad, professor i klinisk molekylärbiologi, forskar på faktorer som bidrar till att celler kan frigöra sig från en tumör och spridas för att bilda metastaser.

och därmed ett igelkottslignande utseende. Detta gav genen dess namn. Upp-
täckten belönades med Nobelpriset år 1995.

I sin forskning har Rune Toftgård bland annat undersökt hedgehog-signalering i basalcellskarcinom.

– Vi fann att hedgehog-signalering inte behövs när tumörceller bildas, men att den har en betydelse i senare stadier, säger Rune Toftgård.

Hedgehog-signalvägen är ett intressant mål för utveckling av nya läkemedel. Ett mål för läkemedelsutveckling är Gli-proteiner, en familj av proteiner som först karakteriserades i gliom, därav beteckningen. De är transkriptionsfaktorer som vidarebefordrar signaler i hedgehog-signalkedjan.

– Vi vill gå så nära Gli1 som möjligt. Om vi lyckas blockera Gli1 så kan vi stoppa hela signalvägen, förklarar han.

Två lågmolekylära substanser, GANT61 och GANT58 har visat sig hämma hedgehog-signalering i cellinjeförsök och är möjliga framtida läkemedel.

I utveckling av nya generationer av Gli-hämmare samarbetar forskarna från Centrum för biovetenskaper med företaget Actar, en förkortning av academic targets.

Actar är ett exempel på hur resultat från forskning kan ta steget ut till en kommersiell produkt.

KOMMERSIALISERAR UPPTÄCKTER

Även företrädare för andra verksamheter med uppgift att kommersialisera akademiska upptäckter fanns med på talarlistan under den innehållsrika temadagen.

Investmentbolaget Karolinska Development bildades år 2003 och har i dag drygt 40 projekt i sin portfölj. Ambitionen är att välja ut, utveckla och kommersialisera förstklassiga upptäckter inom den medicinska forskningen.

– Vi har tolv substanser som befinner sig i kliniska prövningar och fler än 20 av våra projekt har en potential att bli det första läkemedlet i sin klass, berättar Ola Flink, investment manager vid Karolinska Development.

På CNIO i Madrid har man ett 50-tal forskare – hälften biologer, hälften kemister – som arbetar med att ta fram nya läkemedel. I Spanien finns inga liknande företag som Karolinska Development, konstaterar Mariano Barbacid. Med sina åtta år av läkemedelsutveckling inom industrin ser han inga viktiga skillnader mellan läkemedelsutveckling inom akademien och industrin.

– Vi har inte en lika tydlig organisatorisk rågång mellan akademi och industri som i Sverige, även om läkemedelsutvecklingen sker inom en egen avdelning på CNIO.

Temadagen avslutades med en paneldiskussion där ämnet var samarbete mellan akademien, industrin och samhället.

Stig Nyman (KD), politiker i Stockholms läns landsting, menar att man sedan ett par år tagit några steg mot en mer aktiv inställning från politiker.

– Tidigare konstaterades att en hel del pengar gick till forskning utan att man hade någon aning om vart de tog vägen. Nu ska varje budget innehålla mål för forskning och utveckling. Stockholm vill bli ledande på deltagande i kliniska studier i landet.

Bengt Gustavsson, medicinsk chef för onkologi inom Novartis, välkomnar initiativet men underströk att förutsättningarna för kliniska prövningar befinner sig i en stark förändring.

– Dels innebär de nya målriktade läkemedlen mot punktmutationer att bara få patienter passar in. Därför måste man bli bättre på att inkludera patienter i kliniska prövningar. Dels görs i dag bra prövningar i länder till bråkdelen av kostnaden i till exempel Sverige.

TID ÄR PENGAR I FORSKNINGEN

Björn Varnestig är nyligen tillsatt som vd för Flemingsberg Science, en stiftelse som ska stärka Flemingsbergs roll för biovetenskaper inom Stockholmsregionen.

– Vi vill bygga kommersiella plattformar så att de bästa forskargrupperna smidigt ska kunna samarbeta med existerande företag och stimulera bildandet av fler.

På en fråga från publiken om varför företagen flyttar ut kliniska prövningar från Sverige till exempelvis Kina och Indien var representanten för industrin, Bengt Gustavsson, självkritisk.

– Vi har nog varit lite för mätta och självbelåtna i Sverige av tidigare framgångar. Men det finns möjligheter att vända den negativa trenden. Det finns områden inom preklinisk forskning där svenska forskare ligger i topp.

Och han poängterade att tid är det centrala i läkemedelsutveckling. Att tid är pengar är en klyscha som stämmer väl i sammanhanget.

– Vinn tid för att bromsa kostnaderna. Korta tiden för fas II-studier. Analyser av genavvikelse kan lika väl utföras inom sjukvården. Ju fortare en patient kan tas in i en studie desto bättre.

Stig Nyman reflekterar över en passivitet hos politikerna och ifrågasätter att det högsta politiska ansvaret över forskningen ska ligga på utbildningsdepartementet.

– Ansvaret för den medicinska forskningen borde ligga inom socialdepartementet i stället, hävdar Stig Nyman.

– Eller inom näringsdepartementet. Regeringen borde tillsätta en forskningsminister, kontrar Ola Flink.

STEN ERIK JENSEN, MEDICINSK SKRIBENT
FOTO: BOSSE JOHANSSON



NYHET
Nu i
Höglösnadsskyddet



VOTRIENT:

Fördröjer progressen av avancerad njurcellscancer.

VOTRIENT är en ny selektiv tyrosinkinashämmare vid första linjens behandling av avancerad njurcellscancer

- Votrient ger en signifikant förlängning av den progressionsfria överlevnaden vs placebo för:
 - Behandlingsnaiva patienter: 11.1 månader vs 2.8 månader¹ ($p < 0.000001$)
 - Cytokinbehandlade patienter: 7.4 månader vs 4.2 månader¹ ($p < 0.001$)
 - Total population: 9.2 månader vs 4.2 månader¹ ($p < 0.000001$)
- Votrient har låg incidens av grad 3 och 4 biverkningar inkluderande fatigue, hand-fot syndrom och mukosit/stomatit¹
- Votrient bibehåller patientens hälsorelaterade livskvalité¹

Votrient (pazopanib) Rx, EF, ATC KOD L01XE11

Indikation: Votrient är indicerat som första linjens behandling av avancerad njurcellscancer (RCC) och till patienter som tidigare erhållit cytokinbehandling för avancerad sjukdom.

Dosering: Den rekommenderade dosen av Votrient är 800 mg dagligen. Dosändring ska göras stegvis med 200 mg åt gången baserat på patientens tolerabilitet så att biverkningar hanteras. Votrientdosen får inte överskrida 800 mg.

Förpackningar: 400 mg x 60 tabletter och 200 mg x 90 tabletter.

Varning och försiktighet: Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. Gravyt nedsatt leverfunktion.

Texten är baserad på produktresumen 100614. För fullständig information beträffande dosering, kontraindikationer, biverkningar och försiktighet se www.fass.se

Referens:

1. Sternberg CN, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized Phase III trial. JCO 2010;28:1061-1068.



GlaxoSmithKline
Oncology

GlaxoSmithKline AB, Box 516, 169 29 Solna, telefon 08-638 93 00, telefax 08-638 94 60, www.glaxosmithkline.se

San Antonio bröstcancermöte 2010 – cytostatika och målriktad behandling

Nya koncept vid HER2-positiv bröstcancer

Huvudnyheterna inom cytostatikabehandling och målriktad behandling vid det trettiofjärde bröstcancermötet i San Antonio i december var nya koncept vid HER2-positiv sjukdom och en stor negativ studie om adjuvant bisfosfonatbehandling. Här presenterar överläkare **Sara Margolin**, onkologikliniken, Södersjukhuset, Stockholm, ett axplock av årets presentationer på området.

Det årliga bröstcancermötet i San Antonio, Texas, har sedan starten 1978 successivt vuxit och vid 2010 års möte deltog 7 900 kandidater från 93 länder. Det startade mycket informellt i en mindre lokal på ett av stadens många hotell. Mötet har sedan dess krävt allt större lokaler och hålls nu, fortfarande mycket centralt, i Henry B Gonzalez Convention Center.

Upplägget är detsamma, med en session i taget och med en mix av preklinisk och klinisk inriktning för att stimulera translationell forskning. Det gör det lätt att få en överblick.

Postersessionerna på San Antonio brukar traditionellt vara uppskattade med trevligt umgänge och stort intresse kring postrarna.

HER2-POSITIV SJUKDOM

Tre studier av neoadjuvant behandling av HER2-positiv sjukdom presenterades. Studierna utforskar alternativa vägar att behandla HER2-positiv sjukdom, dels med tyrosinkinashämmaren lapatinib (GeparQuinto-studien och NeoAltto-studien), dels med antikroppen pertuzumab, som skiljer sig från antikroppen

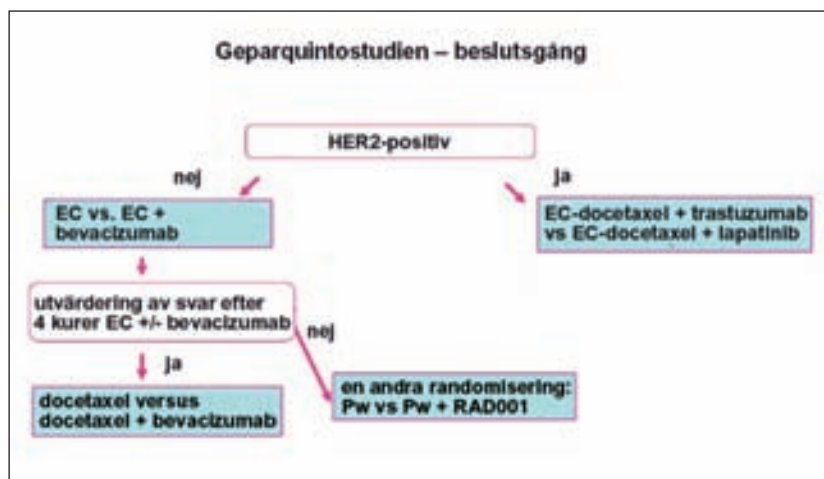
trastuzumab genom att den har ett annat bindningsställe på den extracellulära domänen (Neosphere-studien).

- GeparQuinto är en studie från den tyska bröstcancergruppen som innefattar flera delar, varav en för HER2-positiv sjukdom. Denna presenterades av Mi-

chael Untch, tyska bröstcancergruppen, Tyskland, (abstrakt S3-1)(figur 1). Patienterna randomiserades efter att tumörbiopsi gjorts (HER2 3+ eller FISH-amplifierad) till fyra EC-kurer (epirubicin-cyklofosfamid) följt av fyra kurer docetaxel plus trastuzumab eller till fyra EC-kurer följt av fyra kurer docetaxel plus lapatinib.

Efter operation fick patienterna i båda grupperna fortsatt trastuzumab till totalt ett år. Studien inkluderade patienter med cancer som kliniskt var i stadium T3–4 och T1–2 förutsatt hormonreceptornegativitet (HR-) eller körtelpositivitet (N+). Primärt resultatmätt var patologisk komplett respons (pCR).

GEPARQUINTO, NEOADJUVANT FAS III-STUDIE



Figur 1. Beslutsgång i GeparQuinto-studien som presenterades i två olika sessioner. Her2-positiva patienter erhöi cytostatika och antingen trastuzumab eller lapatinib medan Her2-negativa erhöi cytostatika med eller utan tillägg av bevacizumab. Förklaring: E=epirubicin; C=cyklofosfamid.



I studien fick man initialt problem med neutropenier och diarré i lapatinibgruppen varför dosen sänktes från 1 250 till 1 000 mg. 620 patienter inkluderades i studien varav 70 procent var körtelepositiva, mediantumörstorlek var 4 cm och 20 procent var i stadium T4. 3 respektive 7 procent av patienterna avbröt behandlingen i trastuzumab- respektive lapatinibgrupperna. 31 procent i trastuzumabgruppen jämfört med 22 procent i lapatinibgruppen uppnådde pCR ($p<0,05$). Det var samma resultat i olika subgrupper. 66 jämfört med 56 procent (trastuzumab jämfört med lapatinib) kunde opereras med bröstbevarande kirurgi.

"Huvudnyheterna inom cytostatikabehandling och målriktad behandling var nya koncept vid HER2-positiv sjukdom och en stor negativ studie om adjuvant bisfosfonatbehandling."

- Luca Gianni, Istituto Nazionale Tumori, Milano, Italien, presenterade första resultat från NeoSphere-studien (abstrakt S3-2) där även svenska patienter ingått. Detta är en fyraarmad neoadjuvant fas II-studie där patienterna efter konstaterad HER2-positivitet randomiserades mellan fyra kurer med tre veckors intervall av någon av kombinationerna docetaxel och trastuzumab (TH), docetaxel, trastuzumab och pertuzumab (THP), trastuzumab och pertuzumab (HP) eller docetaxel och pertuzumab (TP). Cirka 100 patienter per behandlingsarm. 60 procent av patienterna i studien bedömdes vara primärt operabla och 40 procent hade lokalt avancerad bröstcancer.

Efter denna behandling opererades patienterna och de erhöll sedan ytterligare cytostatika och trastuzumab. Primärt resultatmått (pCR) uppnåddes av 19 procent i TH-gruppen, 46 procent i THP-gruppen, 17 procent i HP-gruppen och 24 procent i TP-gruppen. Skillnaden mellan TH och THP var signifikant ($p=0,01$). Hormonreceptornegativa (HR-) svarade bättre i alla armar, högsta pCR

hade HR- som fick THP (63 procent). Det mest intressanta var kanske att man fick så pass hög andel pCR även helt utan kemoterapi (HP) även om 7 procent i denna grupp hade progress under behandlingen. Tillägg av pertuzumab gav intressant nog ingen ökad toxicitet.

- NeoAltto-studien (abstrakt S3-3), som presenterades av José Baselga, Vall d'Hebrons universitetssjukhus, Barcelona, Spanien, är en randomiserad trearmad neoadjuvant fas III-studie. 455 patienter inkluderades och erhöll först under sex veckor enbart anti-HER2-behandling i form av antingen trastuzumab, lapatinib eller båda, följt av vecko

vis paklitaxel i tolv veckor tillsammans med samma anti-HER2-droger.

Efter operationen fick patienterna tre FEC-kurer (fluorouracil-epirubicin-cyklofosfamid), tillsammans med samma målriktade behandling som tidigare så att totala behandlingstiden för anti-HER2-delen blev 52 veckor.

Mer än en tredjedel av patienterna i lapatinibarmen avbröt på grund av toxicitet, framförallt diarré (23 procent grad 3 eller mer för lapatinib och 2 procent för trastuzumab) jämfört med 8 procent i trastuzumabarmen. Det primära resultatmåttet (pCR) uppnåddes av 51 procent av patienterna som fick kombinationen trastuzumab och lapatinib, jämfört med 29 procent i trastuzumabarmen och 25 procent i lapatinibarmen.

Liksom i NeoSphere svarade hormonreceptornegativa patienter bättre än hormonreceptorpositiva. I denna studie togs flera biopsier före behandling och under behandlingens gång, vilket förhoppningsvis kommer att generera intressant information om sensitivitets- respektive resistensbiomarkörer för olika typer av anti-HER2-behandling.

DISKUSSION KRING HER2

Dessa tre studier sammanfattades och diskuterades sedan av Eric Winer från Dana-Farber Institutet i Boston, USA. Berodde tveksamt svar på lapatinib på att mer än 30 procent av patienterna avbröt behandlingen på grund av toxicitet?

Han poängterade att pCR är en surrogatmarkör för sjukdomsfri överlevnad (DFS) och total överlevnad (OS) och det är i dag oklart om mer effektiv anti-HER2-behandling neoadjuvant leder till bättre nytta på lång sikt. I tidigare studier har man sett att pCR inte är lika viktigt för långtidsprognos för hormonreceptorpositiva patienter och att det ofta går bättre för hormonreceptorpositiva jämfört med hormonreceptornegativa patienter trots lägre andel som uppnår pCR vid neoadjuvant behandling.

Han ansåg dock att neoadjuvanta studier har stora fördelar för att identifiera lovande behandlingskoncept, biomarkörer och patienter som kan ha god nytta av mindre toxiska regimer. Hans slutsats blev att kombinationen trastuzumab, lapatinib och paklitaxel är intressant. Ytterligare information kommer att erhållas genom Altto-studien.

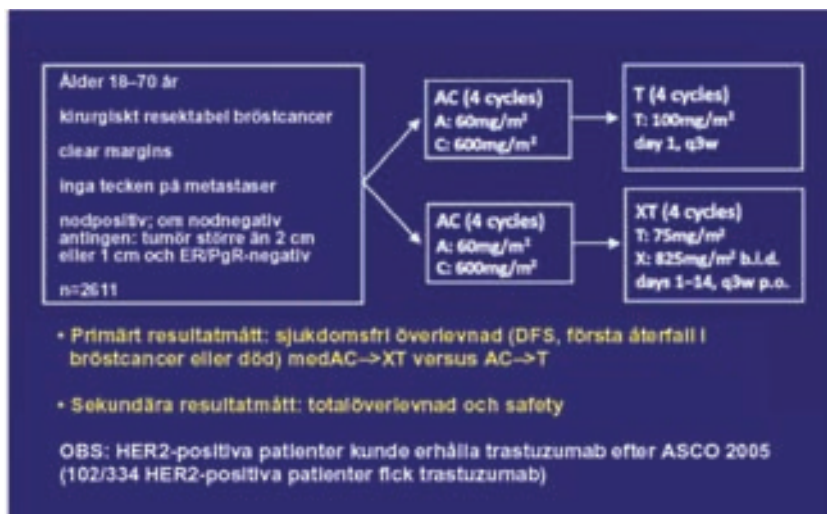
Även kombinationen trastuzumab, pertuzumab och docetaxel är intressant och borde utvärderas adjuvant. Att ge lapatinib eller pertuzumab i kombination med kemoterapi (utan trastuzumab) verkar inte intressant och mer toxiskt på grund av lapatinib.

Två studier om adjuvant capecitabin rapporterades, båda med negativa resultat.

- Heikki Joensuu, Helsingfors universitet, Finland, presenterade den slutliga analysen, med fem års uppföljning, av den adjuvanta fas III-studien FinXX (abstrakt S4-1) där 1 500 patienter randomiserades mellan tre kurer docetaxel följt av FEC och samma regim i lägre doser i kombination med capecitabin(X). Adjuvant trastuzumab tilläts efter amendment. 90 procent av patienterna i studien var körtelepositiva. Fler kunde fullfölja behandlingen i icke-capecitabinarmen jämfört med de som fick capecitabin (96 procent jämfört med 75 procent).

Primärt resultatmått (återfallsfri överlevnad, RFS) var 86,6 procent i TX/XEC och 84,1 i T/FEC (HR=0,79,

USON-01062, ADJUVANT FAS III-STUDIE



Figur 2. Förklaringar: A=doxorubicin; C=cyklofosfamid; T=docetaxel; X=capecitabin.

p=0,09). Total överlevnad var inte heller signifikant bättre för capecitabin (92,6 procent jämfört med 89,7 procent, p=0,08). I subgruppsanalyser visade sig TX/XEC signifikant bättre för patienter med fler än tre körtelmetastaser och för trippelnegativ sjukdom (HR 0,48, p=0,02).

USON, BCIRG OCH GEPARQUINTO

• Joyce O'Shaughnessy, Baylor-Sammons Cancer Center, Dallas, Texas, USA (abstrakt S4-2) rapporterade de första resultaten från ytterligare en adjuvant fas III-studie, USON-01062, med tillägg av capecitabin till standardkemoterapi (AC följt av T) (figur 2). Initialt gavs capecitabin i dosen 950 mg/kvadratmeter men dosen fick sänkas på grund av toxicitet med stomatit och diarré till 825 mg/kvadratmeter (39 procent kunde inte fullfölja behandlingen).

I studien inkluderades drygt 2 600 patienter, varav 30 procent var nodnegativa och median uppföljning var fem år. Det var ingen signifikant skillnad för sjukdomsfri överlevnad mellan behandlingsarmarna (89 procent för AC/XT och 87 procent för AC/T) som var primärt resultatmått, däremot en skillnad till capecitabins fördel för total överlevnad (94 procent jämfört med 92 procent, HR=0,68, p=0,01). Precis som i FinXX såg man i den trippelnegativa subgruppen en signifikant vinst med capecitabintillägg.

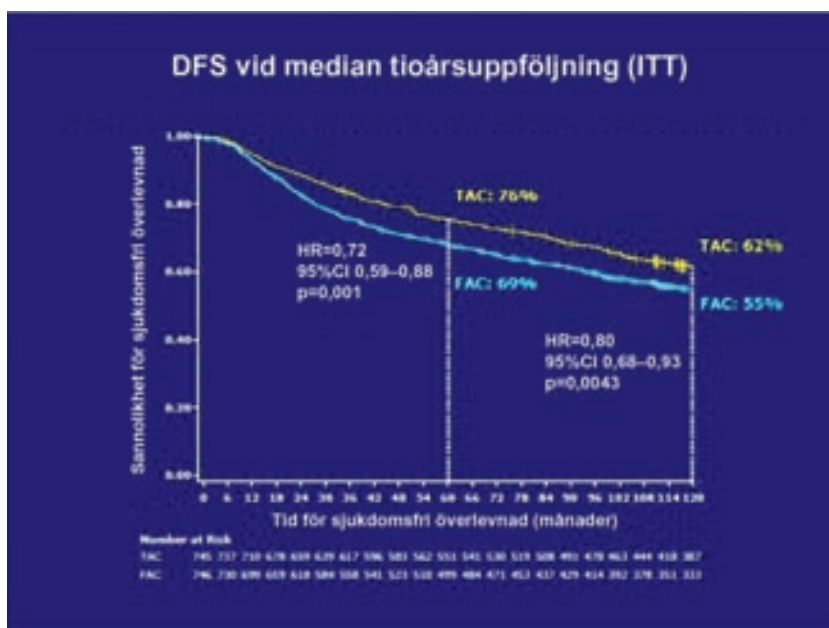
• Tioårsuppföljning av BCIRG-001-studien presenterades av Miguel Martin, Universitetssjukhuset San Carlos, Madrid, Spanien, (abstrakt S4-3). Studien jämförde FAC (5-fluorouracil, doxorubicin och cyklofosfamid) mot TAC (docetaxel, doxorubicin och cyklofosfamid) i adjuvant situationen för högriskpatienter och är tidigare publicerad med 55 månaders uppföljning med signifikant fördel för TAC. Den slutliga analysen nu vid tio år bekräftade tidigare resultat (fi-

gur 3) med 7 procent absolut vinst vad gäller sjukdomsfri överlevnad för TAC jämfört med FAC. Total överlevnad var bättre i TAC-gruppen (76 procent jämfört med 69 procent (HR 0,074, p=0,002)).

Det var samma resultat i alla subgrupper. Man hade också följt upp toxiciteten efter tio år, med hjärtsvikt hos 3,5 procent av patienterna i TAC-gruppen jämfört med 2,5 procent i FAC-gruppen (ingen signifikant skillnad), hematologisk sjukdom hos 0,8 procent jämfört med 0,4 procent och amenorré hos 47 procent respektive 30 procent av patienterna.

• Tilläggsvärdet av bevacizumab till kemoterapi i den neoadjuvanta situationen studerades i den HER2-negativa delen av GeparQuinto-studien (GBG-44, abstrakt S4-6) (figur 1). Gunther von Minckwitz, tyska bröstcancergruppen, Frankfurt, Tyskland, presenterade första effektdata från studien som inkluderade drygt 1 900 patienter som randomiserades mellan EC/T (epirubicin-cyklofosfamid-docetaxel) och EC/T plus bevacizumab. Primärt resultatmått var pCR, vilket uppnåddes av 15 procent (EC/T) jämfört med 17,5 procent (EC/T plus bevacizumab) av patienterna (ingen signifikant skillnad). Det var heller ingen

BCIRG-001-STUDIEN TIOÅRSUPPFÖLJNING



Figur 3. Förklaring: TAC = docetaxel, doxorubicin och cyklofosfamid; FAC = 5-fluorouracil, doxorubicin och cyklofosfamid.

skillnad i andel som kunde opereras med bröstbevarande kirurgi (cirka 65 procent i båda grupperna). Det var på gränsen till signifikant fördel för bevacizumab i den trippelnegativa subgruppen.

ZOLEDRONSYRA I AZURE-STUDIEN

Värdet av adjuvant bisfosfonatbehandling har diskuterats mycket, bland annat efter positiva resultat med zoledronsyra till premenopausala kvinnor i ABCSG XII-studien.

- Nu presenterades första effektdata i den stora AZURE-studien (BIG 01/04) av Robert Coleman, Sheffields universitet, Storbritannien. (abstrakt S4-5). 3 360 patienter med bröstcancer i stadium II och III randomiserades mellan standard adjuvant behandling och med tillägg av zoledronsyra (Zometa) 4 mg intravenöst var tredje till fjärde vecka vid sex tillfällen följt av åtta doser var tredje månad och sedan ytterligare fem behandlingar var sjätte månad till totalt fem år. Primärt resultatmätt var sjukdomsfri överlevnad och på grund av få händelser i studien har analys av effektdata dröjt.

45 procent av patienterna i studien var premenopausala, 95 procent erhöi kemoterapi varav 25 procent en taxan. Vid femårsuppföljning var den sjukdomsfria överlevnaden identisk i båda armarna, med en liten skillnad till fördel för zoledronsyra avseende skelettmetastaser. Enda skillnaden i toxicitet var osteonekros med 17 fall (1,2 procent) i zoledronsyragruppen.

Presentationen avslutades med en diskussion om skillnader i resultat jämfört med ABCSG XII-studien. Vid subgruppsanalys av AZURE var HR för premenopausala 1,13 (ingen signifikant skillnad) men för postmenopausala 0,76 (CI 0,6–0,98). Det tolkades som att en östrogenfattig miljö behövs för effekten

av zoledronsyra, analogt med ABCSHG XII där kvinnorna erhöi GnRH-analoger (gonadotropinfrisättande hormon).

Det var inte heller någon signifikant skillnad mellan grupperna avseende total överlevnad i studien som helhet men i subgruppen postmenopausala äldre än 60 år såg man en gynnsam effekt på både sjukdomsfri och total överlevnad.

- Jonas Bergh, Karolinska institutet, Solna, redogjorde för bristande samstämmighet mellan hormonreceptor och HER2-status i primärtumörer och metastaser (abstrakt S3-5). Mer än var tredje patient ändrade hormonreceptorstatus och var tionde ändrade HER2-status under tumörprogression med slutsatsen att biopsier bör göras vid första relaps och om möjligt också vid senare progress.

- Ett annat svenskt bidrag var en poster om dissiminerade tumörceller (DTC) i benmärg som presenterades av Anna-Karin Falck, Helsingborg, (abstrakt PD04-01). Man hade nu långtidsuppföljning på ett konsekutivt oselektat material på 445 patienter där man inte kunde bekräfta tidigare resultat att dissiminerade tumörceller i benmärg skulle vara en oberoende prognostisk markör.

Ämnet anknöt väl till två presentationer om cirkulerande tumörcellers (CTC) betydelse (abstrakter S6-5, S6-6):

CIRKULERANDE TUMÖRCELLER

- Prognostisk relevans av cirkulerande tumörceller i adjuvant situationen har studerats av en tysk grupp inom ramen för en randomiserad fas III-studie med namnet SUCCESS A. Resultaten presenterades av Brigitte Rack, Münchens universitetssjukhus, Tyskland. Hos 21 procent av de drygt 2 000 opererade patienterna i studien identifierades cirkulerande tumörceller före start av adjuvant cytostatika och närvaron av dem visade en

oberoende korrelation med en sämre sjukdomsfri och total överlevnad.

- Jean-Yves Pierga, Institut Curie och Université Paris Descartes, Frankrike, presenterade franska data på värdet av cirkulerande tumörceller i första linjens behandling vid metastaserad sjukdom. Som primärt resultatmätt ville man se om CTC-nedgång vid andra kemoterapicykeln var associerat med progressionsfri överlevnad (PFS) och total överlevnad. Man följde cirkulerande tumörceller i blodprover (7,5 ml behövdes) både före och under olika typer av första linjens kemoterapi och jämförde också med andra typer av tumörmarkörer som cancerantigen 15-3 (CA15-3) och carcinoembryonalt antigen (CEA).

CTC-värdet, både basalvärde och nedgång efter första cykeln var associerat med både progressionsfri och total överlevnad oberoende av andra faktorer och markörer. Man skall dock notera att metoden innebär att man mäter enstaka celler i en större blodmängd och hur väl resultaten kan replikeras är oklart.

MER FINNS PÅ NÄTET

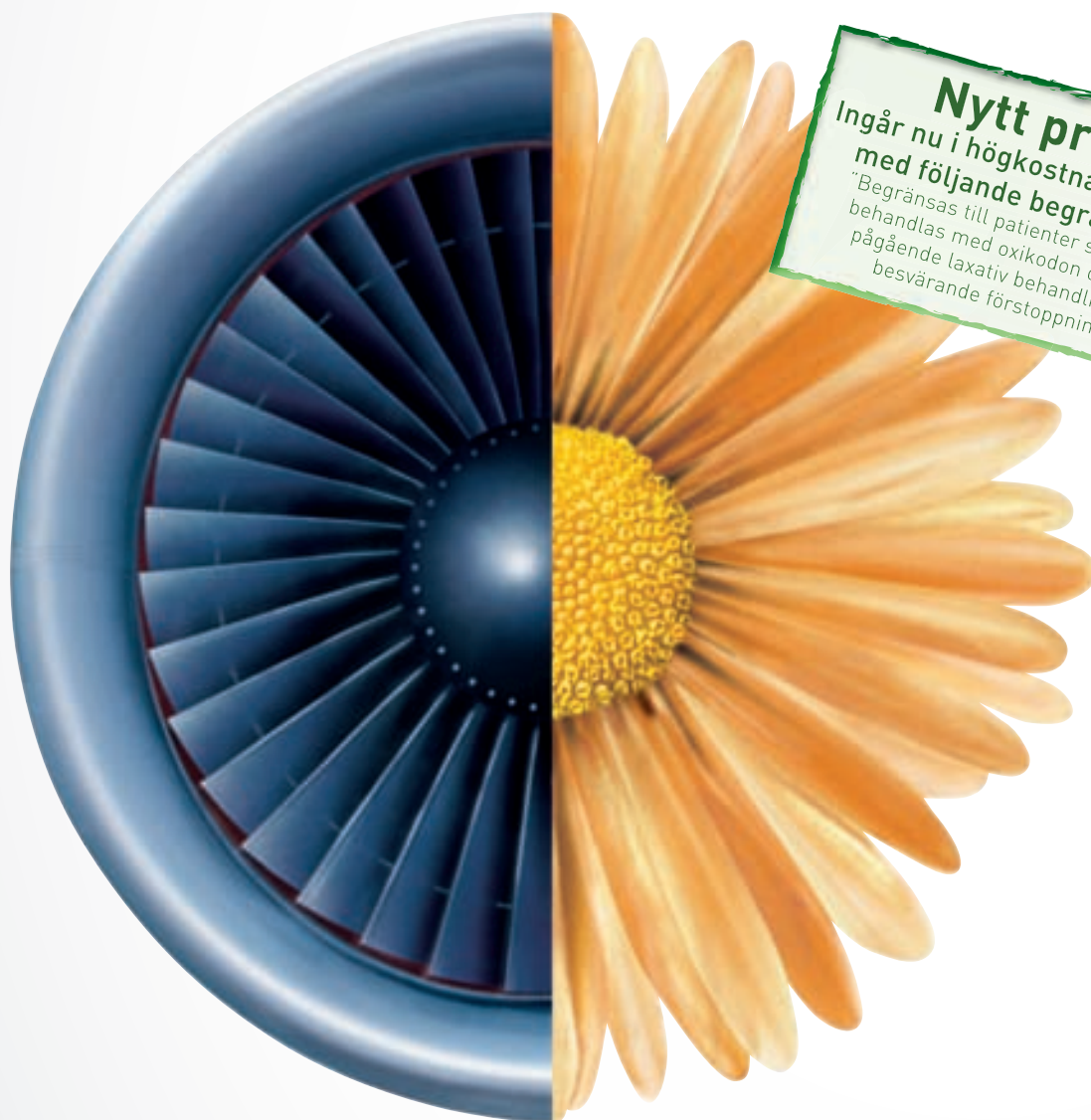
Sista dagen, då tyvärr många deltagare redan påbörjat sin hemresa, erbjöds en exposé över årets viktigaste framsteg inom följande områden: "Advances in basic breast cancer research." (Suzanne Fuqua), "Translational breast cancer research." (Mitchell Dowsett), "Early breast cancer." (Alan Coates) och "Progress in advanced breast cancer." (Lisa Carey).

Samtliga dessa genomgångar var mycket intressanta och finns att se och höra på San Antoniomötets hemsida www.sabcs.org under "Enduring materials" och "Podcasts". Varje föreläsning är cirka 30 minuter. Där finns för övrigt också abstrakter, powerpointbilder och videor från många av föreläsningarna.

SARA MARGOLIN, ÖVERLÄKARE, ONKOLOGKLINIKEN, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, SÖDERSJUKHUSET, STOCKHOLM, SARA.MARGOLIN@KAROLINSKA.SE



EFFEKTIVT MOT SVÅR SMÄRTA
MOTVERKAR OPIOIDINDUCERAD OBSTIPATION



Nytt pris!
Ingår nu i högkostnadsskyddet
med följande begränsning:
"Begränsas till patienter som redan
behandlas med oxikodon och trots
pågående laxativ behandling har
besvärande förstoppning."

KRAFTFULL MOT SMÄRTA

i balans med naturliga funktioner

Targiniq® (oxikodon/naloxon) är ett läkemedel mot svår opioidkänslig smärta. **Targiniq®** innehåller två verksamma substanser, agonisten oxikodon och dess antagonist, naloxon. Oxikodon behandlar effektivt svår smärta medan naloxon motverkar opioidinducerad obstipation.^{1,2}

Targiniq® innehåller en opioid.

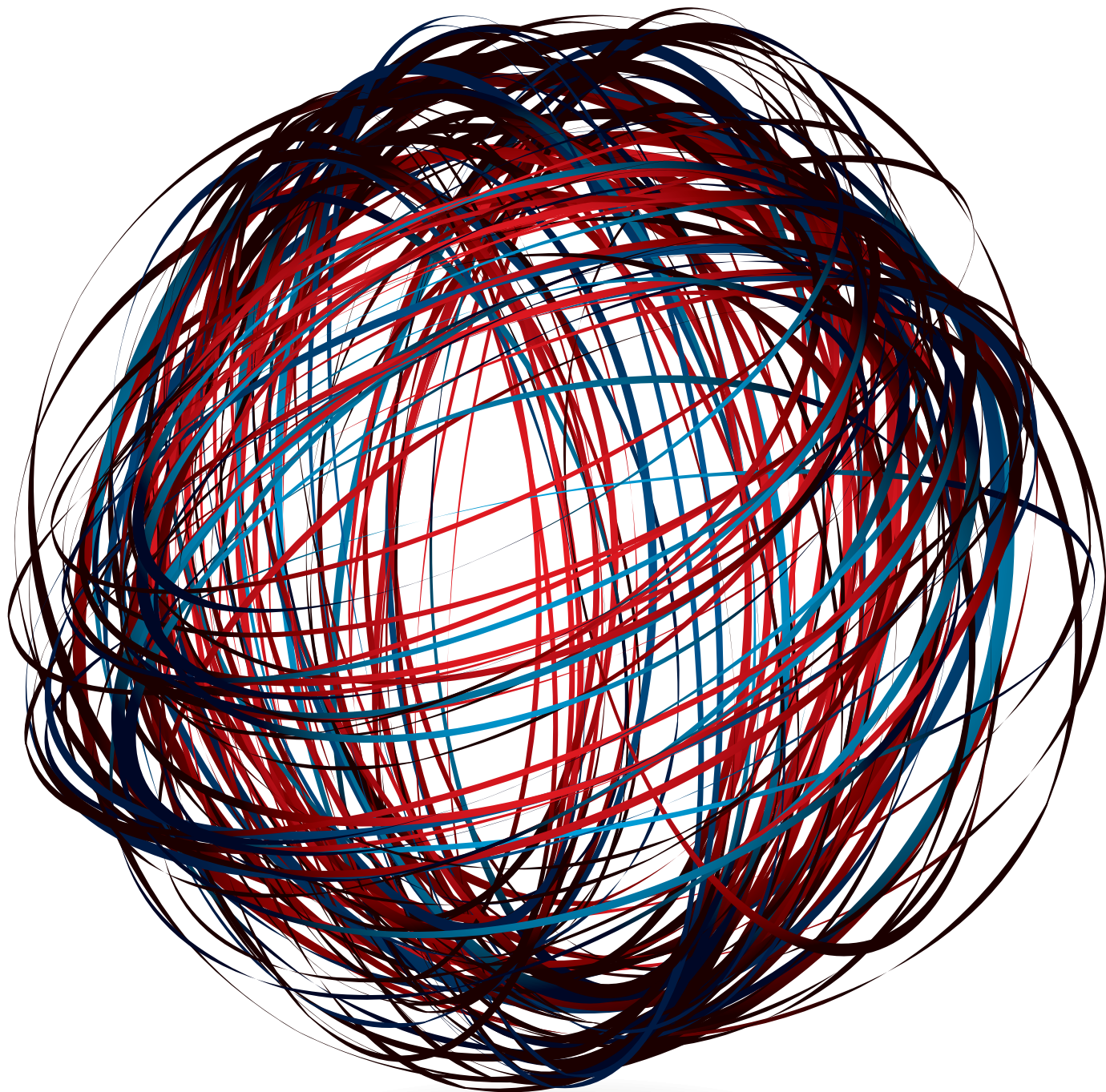
Indikation: Svår smärta där endast opioider erbjuder tillräcklig analgetisk effekt. Med opioidantagonisten naloxon motverkas opioidinducerad förstoppning genom att oxikodons lokala effekt i tarmen blockeras. N02AA55.
♦ Beroendeframkallande medel. Iakttag största försiktighet vid förskrivning av detta läkemedel. **Targiniq®** är kontraindicerat vid varje situation för vilken opioider är kontraindicerade. **Targiniq®** är kontraindicerat vid måttligt till allvarligt nedsatt leverfunktion. **Targiniq®** kan påverka förmågan att köra eller använda maskiner. Patienten bör rådfråga sin läkare om huruvida det är tillåtet att framföra fordon och använda maskiner.
Targiniq® depottabletter 5 mg/2,5 mg, 10 mg/5 mg, 20 mg/10 mg och 40 mg/20 mg, 28 och 98 st. R_x, (F). Texten är baserad på produktresumé: För depottabletter 10 mg/5 mg och 20 mg/10 mg 10-03-12, för depottabletter 5 mg/2,5 mg och 40 mg/20 mg 09-08-28. För mer info se www.fass.se. För att inte försämma tablettens depotegenskaper måste tabletterna tas hela och får inte delas, tuggas eller krossas.

Referenser: 1. Vondrackova D et al. J Pain 2008; 9(12):1144-54. 2. Simpson K et al. Curr Med Opin 2008; 24(12):3503-12.



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





San Antonio bröstcancermöte 2010 – endokrina behandlingar

TAMRAD-STUDIEN VÄCKER FÖRHOPPNING OM KOMBINATIONSTERAPIER

Potentialen för endokrina behandlingar inom bröstcancerområdet är oförändrat stark trots de senaste årens utveckling av målriktade behandlingar. Bröstcancermötet i San Antonio innehöll flera intressanta rapporter om både endokrina behandlingar och om kopplingar mellan endokrin miljö och bröstcancer. Här presenterar överläkare **Tommy Fornander**, onkologkliniken, Södersjukhuset, Stockholm, ett urval presentationer på området.

Intrycket från det årliga bröstcancermötet i San Antonio 2010 är att den endokrina frågan är lika aktuell som tidigare och att potentialen för vidareutveckling av denna behandlingsmodalitet kvarstår trots de senaste årens utveckling av andra målriktade terapier. Det kan även vara så att de nya terapierna kan ge ett uppsving för kombinationsterapier med möjligheter att komma förbi problemet med endokrin resistensutveckling. TAMRAD-studien som presenterades under den första sessionen kan vara en tidig förvarning om detta.

AROMATASHÄMMARE

• **P Goss et al** presenterade den slutliga analysen av NCIC CTG MA.27-studien där 7 576 patienter med tidig bröstcancer randomiserades mellan adjuvant anastrozol eller exemestan i fem år. En superrandomisering mellan tillägg av COX-2-hämmare (celecoxib) som avbröts efter 1 635 patienter rapporterades inte vid detta tillfälle. Resultat av huvudstudien visade inga kliniskt betydelsefulla

eller statistiskt signifikanta skillnader i händelsefri överlevnad (EFS) eller total överlevnad (OS) $p=0,85$ respektive $0,65$.

Det fanns lite mer leverpåverkan med exemestan men mindre osteoporos och mindre hyperlipidemi/hyperkolesterolemi. Data från benmineralmätningar kommer att rapporteras vid ASCO 2011. Framtiden får utvisa i vilken utsträckning exemestan får en plats vid up-front adjuvant aromatashämmarebehandling med stöd av dessa resultat.

• **J Ligibel et al** från en grupp vid Dana Farber Cancer Institute rapporterade en registerstudie på drygt 44 000 bröstcancerpatienter som behandlats med aromatashämmare eller tamoxifen och lika många matchade kontroller där man tittade på risken för hjärtinfarkt, stroke och frakturer. Resultaten som visade signifikant minskad risk för stroke med AI jämfört med tamoxifen eller ingen behandling, medan risken för frakturer var ökad. Ingen överrisk sågs för hjärtinfarkt. Man bedömde att biverkningspro-

filen i denna populationsbaserade studie överensstämde med vad som är rapporterat i kliniska studier och att preparaten har få allvarliga biverkningar.

• **E Amir et al** presenterade en översikt och meta-analys på toxicitet i randomiserade aromatshämmarstudier. Man tittade på risk för kardiovaskulär sjukdom, frakturer, tromboembolism, och endometriecancer med ett odds ratio på 1,20; 1,47; 0,55 respektive 0,32 för AI jämfört tamoxifen, alla skillnader statistiskt signifikanta.

• **M Ellis et al** rapporterade en randomiserad neoadjuvant studie av 374 patienter där man antingen gav exemestan, anastrozol eller letrozol. Central analys av östrogenreceptorn ER och proliferationsfaktorn KI67 fanns tillgängligt för 304 patienter. Vare sig klinisk respons eller sänkning av KI67 skilde sig mellan behandlingarna och sänkningen av KI67 sågs i både tumörer klassade som luminal A och luminal B.

RENT ANTIÖSTROGEN

• *J Robertsson et al* rapporterade uppdatering av FIRST-studien där man i en randomiserad undersökning av 205 patienter jämfört fulvestrant 500 mg med anastrozol som förstalinjesbehandling vid avancerad bröstcancer Advanced Breast Cancer. Man rapporterade TTP (tid till progression) och TTF (tid till behandlingssvikt) vid en median TTP för hela materialet på 16,5 månader. TTP i fulvestrantgruppen var 23,4 månader och i anastrozolgruppen 13,1 månader, vilket motsvarar 35 procents reduktion av HR för progression (HR 0,66; $p=0,01$). Respektive mediantid till TTF var 17,6 och 12,7 månader (HR 0,73; $p=0,05$). Resultatet ansågs styrka rekommendationen att ge fulvestrant i dosen 500 mg om preparatet används vid avancerad bröstcancer.

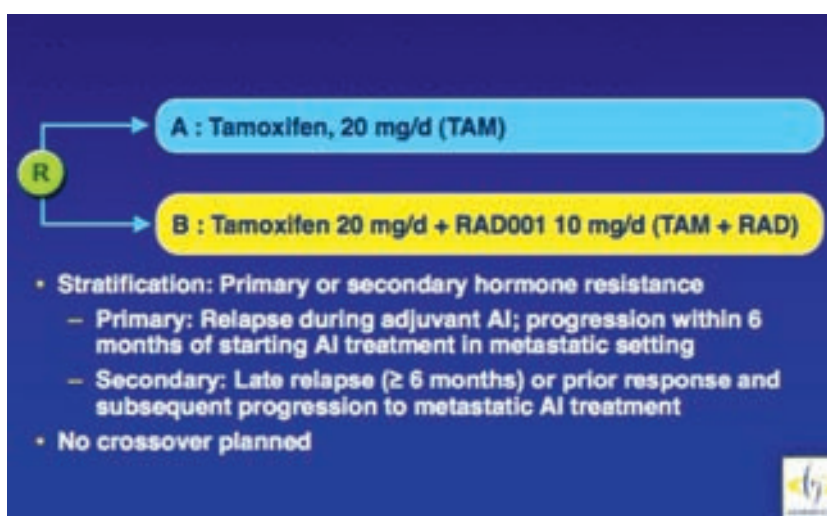
CROSS-TALK

• *P Kaufman et al* rapporterade en randomiserad fas II-studie där man studerade tillägget av den monoklonala antikroppen AMG 479 riktad mot IGF1-receptorn som tillägg till antingen fulvestrant eller exemestan utifrån provarens preferens vid lokalt avancerad eller metastatisk bröstcancer. Studien omfattade endast 156 patienter och kunde inte påvisa någon effekt på PFS med AMG 479-tillägg.

• En studie som däremot väckte vissa förhoppningar var TAMRAD presenterat av *Bachelot et al*, en randomiserad fas II-studie av tillägg med everolimus (RAD) till tamoxifen (TAM) vid hormonreceptorpositiv HER2-negativ metastatisk bröstcancer med tidigare exponering för aromatashämmare (figur 1). Everolimus är en hämmare av protein-komplexet mTOR som i preklinisk visats kunna reversera tamoxifenresistens.

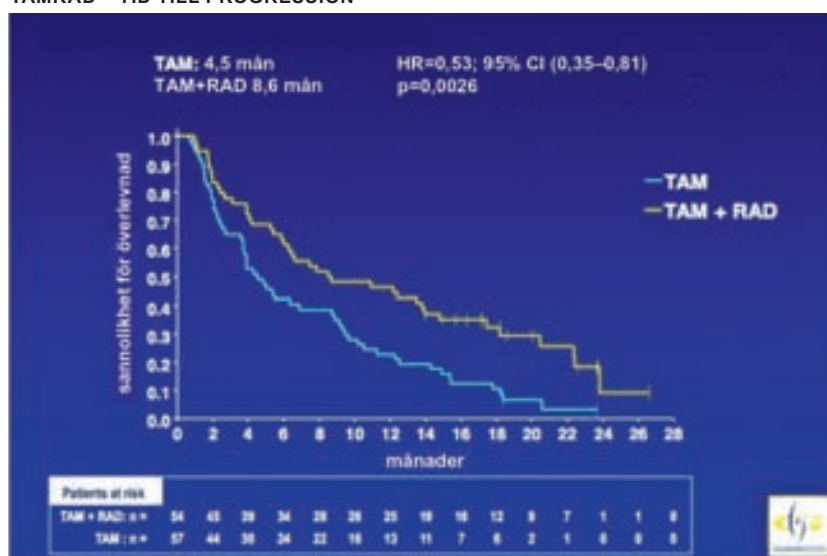
Totalt randomiserades 111 patienter, 57 till TAM och 54 till TAM plus RAD. Median TTP var 4,5 respektive 8,5 månader (HR 0,53; $p=0,0026$) (figur 2). Även en fördel vad gäller överlevnad påvisades med RAD: HR=0,32; $p=0,0019$ (figur 3). Dosen av RAD måste reduceras för 28 procent av patienterna. Rapporterade allvarliga oönskade händelser (SAE, grad 3–4) var stomatit och värk.

PROTOKOLL TAMRAD-STUDIEN



Figur 1. TAMRAD-protokollet, en randomiserad fas II-studie av tillägg med everolimus (RAD) till tamoxifen (TAM) vid HR-positiv HER2-negativ metastatisk bröstcancer med tidigare exponering för aromatashämmare.

TAMRAD – TID TILL PROGRESSION



Figur 2. Förklaring: TAM=tamoxifen; RAD=everolimus.

ENDOKRIN KOMBINATIONSBEHANDLING

En fråga som fortfarande är högaktuell och prövas i en pågående adjuvant studie (SOFT) är tilläggsvärdet av gonadotropinfrisättande hormon (GnRH) vid tamoxifenbehandling.

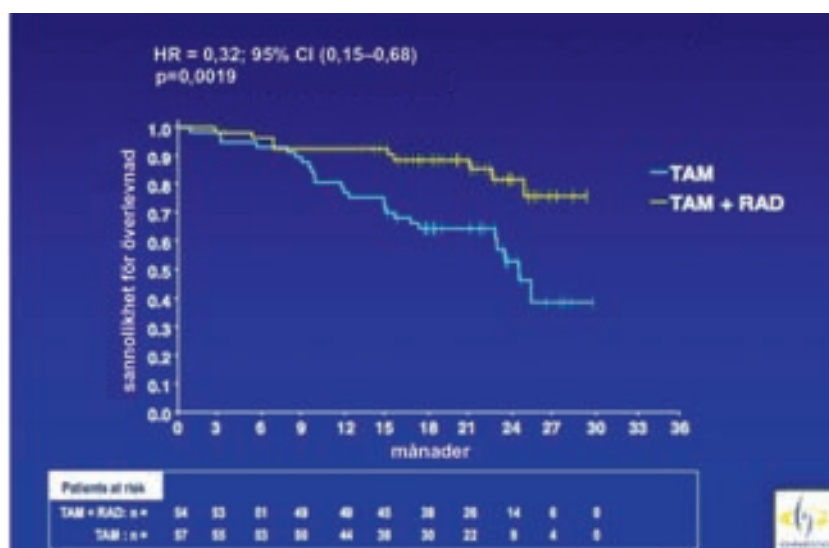
• Vid mötet redovisade *A Sverrisdottir et al* data från en analys av Stockholmskohorten i den så kallade ZIPP-studien från början av 1990-talet, nu med en medianuppföljning på hela 12,3 år.

Avsikten med analysen av dessa 927 premenopausala patienter som randomiserats till adjuvant tamoxifen, adjuvant

tamoxifen plus GnRH, adjuvant GnRH enbart eller endokrint obehandlade kontroller var att studera interaktionseffekter mellan tamoxifen och GnRH samt att se hur kvantitativt östrogenreceptorinnehåll i tumörerna påverkade effekt av behandlingarna mätt som tid till första händelse (recidiv, död eller ny tumör).

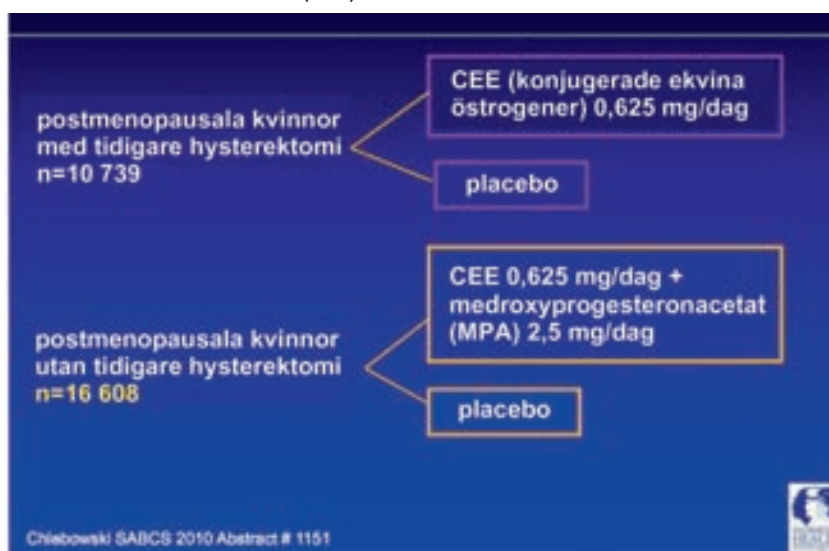
Resultatet beträffande interaktion bekräftade tidigare rapporter från icke-randomiserad jämförelse som indikerat att kombinationsbehandling inte ger någon fördel jämfört med endera tamoxifen eller GnRH enbart. Vid undersökning av receptorinnehåll sågs med så kallad STEPP-analys att tamoxifeneffek-

TAMRAD – TOTAL ÖVERLEVNAD (OKTOBER 2010)



Figur 3. Förklaring: TAM=tamoxifen; RAD=everolimus.

WOMENS HEALTH INITIATIVE (WHI) – DESIGN HORMONPROGRAM



Figur 4.

ten inte varierade beroende på östrogen-receptorinnehåll men att GnRH-effekten tycktes begränsad till gruppen patienter med högt receptorinnehåll.

CYP2D6

En het fråga beträffande effekten av tamoxifenbehandling har under senare år varit betydelsen av låg enzymatisk aktivitet av enzymet CYP2D6 antingen beroende på genetiska varianter eller interaktion med vissa läkemedel (SSRI).

- Vid mötet presenterade *J Rae et al* en SNP-analys (singel nukleotid polymorfism) av 588 tamoxifenbehandlade och

615 anastrozolbehandlade patienter i ATAC-studien.

Med en medianuppföljning efter tio år sågs inget samband mellan återfallsfrekvens och CYP2D6-varianter vare sig för tamoxifen eller anastrozol. Inte heller en motsvarande analys av enzymet UGT2B7 visade något samband. Analys av data för samtidig användning av SSRI visade heller ingen påverkan på behandlingseffekten. Författarna drog slutsatsen att denna undersökning inte ger underlag för att rekommendera genotyp-testning av CYP2D6 och inte heller att avråda från SSRI-behandling.

- En liknande ansats rapporterades av *Leyland-Jones et al* från BIG1-98-studien där man totalt gentypade 4 628 patienter och tittade på olika metaboliserare: långsamma (PM), intermediära (IM) och extensiva (EM). Totalt 9 procent av patienterna var PM, 27 procent IM och 59 procent EM. Oklart resultat förelåg i 5 procent av fallen.

Bröstcancerfria perioder (breast cancer free interval) analyserades och jämfördes med lerozolbehandlade kontroller. Inte heller i denna studie såg man någon association med CYP2D6-genotyper. Ett annat fynd motsäger tidigare hypotes att dåliga metaboliserare skulle få mindre biverkningar i form av svettningar/blodvallningar.

I denna studie hade EM lägre frekvens av dessa biverkningar. Således inga hållpunkter för att sidoeffekterna kan användas för att förutsäga behandlingseffekt.

ÖVERVIKT OCH BEHANDLINGSEFFEKT?

- Något som kan ha koppling till den endokrina miljön är övervikt. *J Sparano et al* rapporterade effekten av övervikt i ett antal ECOG-studier av adjuvant cytostatika. Resultatet visade att övervikt var kopplat till en sämre sjukdomsfri överlevnad (DFS) och total överlevnad (OS) vid hormonreceptorpositiv bröstcancer behandlad med cytostatika.

Överviktiga hade också ökad risk för tidigare död efter recidiv. Författarna ansåg att fynden kan förklaras av till exempel hyperinsulinism hos obesa. En analys av cytostatikadoser visade endast marginell dosreduktion hos de överviktiga.

- P. Hepp et al* presenterade en studie inom samma område, ADEBAR-studien. Detta var en fas II-studie där 1 502 patienter randomiserades mellan åtta kurer FE₁₂₀C (5-fluorouracil, epirubicin, cyklofosfamid) och fyra kurer EC (epirubicin, cyklofosfamid) följt av fyra kurer D (docetaxel). I denna studie var 22 procent klassade som obesa (BMI>30). Vid multivariat analys var HR för OS 1,67; p=0,008, det vill säga en 67-procentig överrisk för död vid övervikt.

HORMONELL SUBSTITUTIONSBEHANDLING-RISKER OCH FÖRDELAR

- En tankvärd presentation var den av *R*



Foto: Linda Thorén

Cblebowski et al om HRT (hormone replacement therapy), cancerincidens och cancermortalitet i de så kallade WHI-studierna (Women's health initiative randomized trials) (figurerna 4 och 5). I dessa studier randomiserades 10 739 postmenopausala kvinnor som tidigare hysterektomerats mellan konjugerat östrogen enbart eller placebo och 16 608 kvinnor utan hysterektomi mellan konjugerat östrogen plus medroxyprogesteronacetat eller placebo.

Vid ren östrogensubstitution sågs ingen signifikant skillnad vad gällde kardiovaskulär sjukdom, stroke, lungembolism, demens, bröstcancer eller kolorektal cancer. Det fanns dock med ren östrogensubstitution en 39-procentig riskreduktion för höftfrakturer (HR 0,61; 95% CI (0,41–0,91). Vid kombinationsbehandling var HR för bröstcancer 1,26 (1,00–1,59) men för kolorektal cancer 0,63 (0,43–0,92).

Det förelåg ökad risk för kardiovaskulär sjukdom (HR 1,29; 1,02–1,63), stroke (HR 1,41 (1,07–1,85), lungemboli (HR 2,13 (1,39–3,25) och demens (HR 2,05 (1,21–3,48). Risken för höftfraktur var liksom vid ren östrogensubstitution reducerad (HR 0,66 (0,54–0,98).

Utifrån tidigare observationer var detta i och för sig inte så förvånande resultat. Anmärkningsvärt var dock att man med kombinationsbehandlingen

WHI – HORMONRECEPTOR- OCH HER2-STATUS

Receptor Status	E+P, n(%)	Placebo	HR (95% CI)
ER-positiv	308 (80%)	230 (79%)	1.27 (1.07-1.51)
ER-negativ	48 (13%)	33 (11%)	1.40 (0.90-2.18)
PR-positiv	262 (69%)	194 (66%)	1.29 (1.07-1.55)
PR-negativ	86 (22%)	62 (21%)	1.31 (0.95-1.82)
Trippelnegativ	26 (7%)	14 (5%)	1.78 (0.93-3.41)
Annat	259 (67%)	173 (59%)	1.42 (1.17-1.72)
Överuttryckt HER2	54 (14%)	26 (9%)	2.00 (1.25-3.19)
Inget HER2	233 (61%)	161 (54%)	1.37 (1.12-1.68)

Alla subtyper förekommer i ökad omfattning

ER missing: 7.5% vs 9.9% from E+P and placebo, PR missing: 8.3% vs 11.8% from E+P and placebo, HER 2 missing: 24.7% vs 35.8% from E+P and placebo

Chlebowski, Anderson, Goss, et al JAMA 2010;304:1684-92, Chlebowski SABCS 2010 Abstract # 1151

Figur 5.

såg riskökningar vid både receptorpositiva och receptornegativa tumörer samt HER2-positiva tumörer. Riskökningarna för ER-negativa och trippelnegativa var dock inte statistiskt signifikanta på grund av för få fall.

En annan anmärkningsvärd notering var att dödligheten i bröstcancer, kolorektal cancer (inte statistiskt signifikant) och icke-småcellig lungcancer (NSCLC)

var förhöjd med kombinationsbehandling men oförändrad vid enbart östrogenbehandling. Slutsatsen var att kombinationen med progesteron stimulerar tillväxt och metastatisk spridning av etablerade cancrar, eventuellt via angiogen stimulering och att kombinerad HRT bör reserveras för kvinnor med livskvalitetsbegränsande klimakteriesymtom som inte kan hanteras på annat sätt.

TOMMY FORNANDER, ÖVERLÄKARE, ONKOLOGKLINIKEN, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, SÖDERSJUKHUSET, STOCKHOLM, TOMMY.FORNANDER@KAROLINSKA.SE



BCR-ABL

**Ny indikation:
Tasigna® – för nydiagnostiserade
patienter med Ph+ KML i kronisk fas**

- Den enda tyrosinkinashämmaren med signifikant minskad risk för progression jämfört med Glivec® (imatinib) (2 patienter vs. 12, $p < 0,006$)
- Signifikant djupare respons mätt som MMR jämfört med Glivec (62% vs. 37%, $p < 0,001$)
- Gynnsam klinisk tolerabilitetsprofil

 **Tasigna®**
(nilotinib)

Ref. Saglio G et al for ENESTnd Investigators. N Engl J Med 2010;362(24):2251-59

Tasigna är indicerat för behandling av vuxna patienter med nydiagnostiserad Philadelphia-kromosompositiv kronisk myeloisk leukemi (KML) i kronisk fas. Dosering: Rekommenderad dos av Tasigna är 300 mg två gånger dagligen med cirka 12 timmars mellanrum och skall inte tas tillsammans med måltid. Mat skall inte intas under 2 timmar närmast före och minst en timme efter dosintag. Kapsel 150 mg, 112 styck i blister. Produktresumén uppdaterad 2010-12-20. R. F. ATC-kod: L01XE08. För fullständig information, förmån och priser vg. se www.fass.se.

GASTROINTESTINAL STROMATUMÖR

Ny sjukdom, ny behandling och nya utmaningar

När den nya målriktade tyrosinkinashämmaren imatinib sattes in på den första patienten med gastrointestinal stromatumör (GIST) år 2000 svarade tumören med en dramatisk tillbakagång. Sedan dess har flera nya tyrosinkinashämmare tillkommit, men imatinib är fortfarande den substans som tycks vara mest effektiv vid GIST. 85 procent av alla patienter med metastaserad GIST blir exempelvis hjälpta, i form av tumörregress eller stabil sjukdom. Här gör överläkare **Mikael Eriksson**, Skånes universitetssjukhus, Lund, en genomgång av behandling av sjukdomen.

Sällan har en sjukdom gjort en så snabb karriär som GIST – gastrointestinal stromatumör. Även om termen föreslogs redan 1983 blev inte begreppet känt och allmänt använt förrän på 1990-talet, då sjukdomen särskiljdes från andra mjukdelssarkom som förekommer i magtarmkanalen. Det stod då snabbt klart att just dessa patienter svarade mycket dåligt på cytostatika, en behandlingsform som brukar prövas i de fall av mjukdelssarkom där radikal kirurgi inte är möjlig, till exempel vid metastasering.

Senare har man förstått att de inte svarar över huvud taget. Emellertid hade sjukdomen inte varit känd särskilt länge då den nya målriktade leukemimedikinen imatinib (Glivec) sattes in på den första GIST-patienten i mars 2000 i Helsingfors. Succé! Patientens tumör svarade med en dramatisk tillbakagång, och den nya gruppen av läkemedel, tyrosinkinashämmare (TKI) där imatinib var den första representanten, hade visat sig fungera vid en solid malignitet – för alla första gången!

På detta sätt blev alltså den ”unga” sjukdomen GIST något av en modelltumör för en helt ny behandlingsprincip. De tio år som har gått sedan dess har sett tillkomsten av ett flertal nya medlemmar av TKI-familjen med effekter på olika typer av maligna tumörer. Men fortfarande är det svar man kan få vid behandling av GIST något av det mest slående, liksom förhållandet att 85 procent av alla patienter har nytta av imatinib.

KIRURGI CENTRALT FÖR BOT

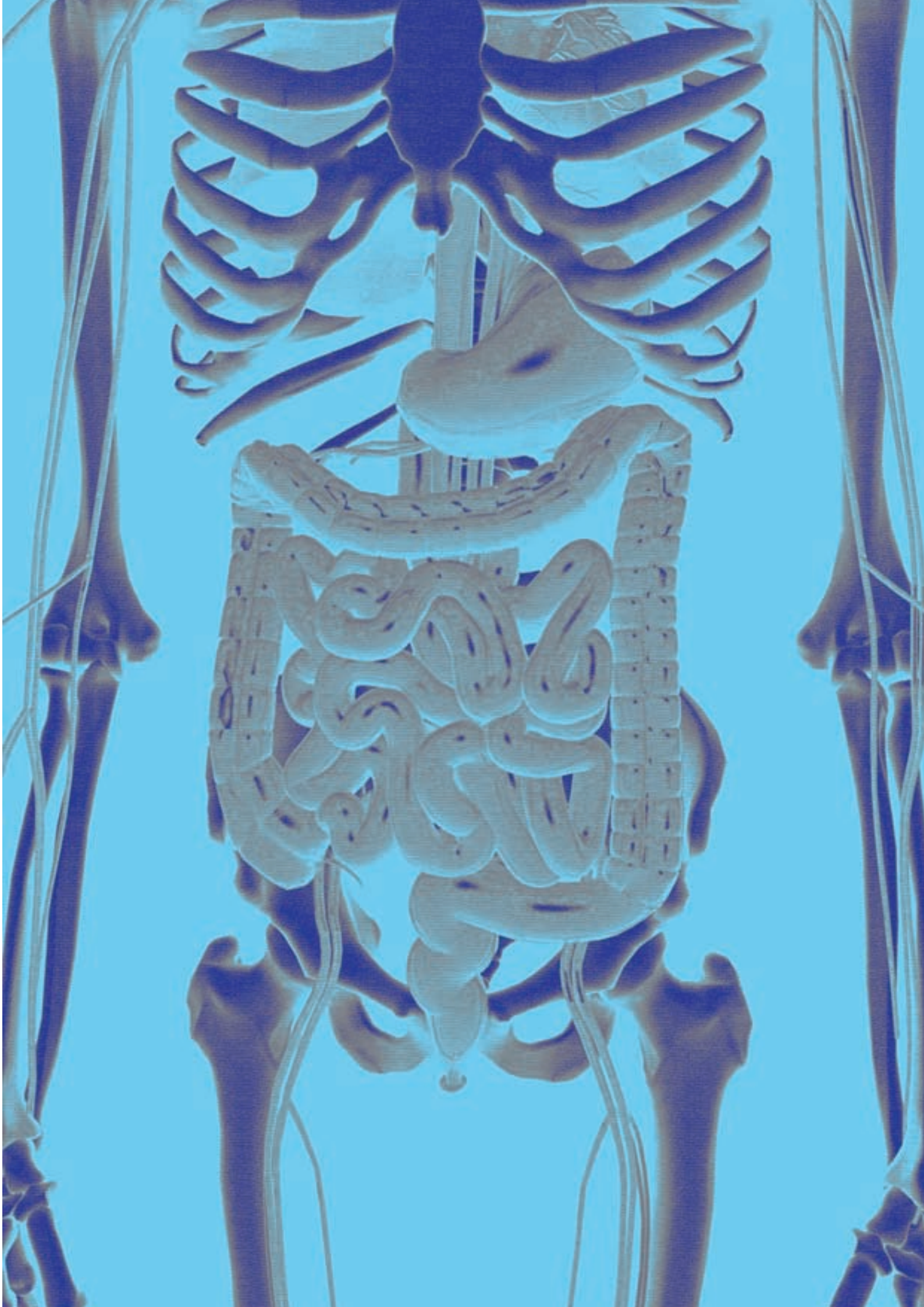
GIST utgör en specifik typ av mjukdelssarkom. De antas uppstå från ett förstadium till Cajals gastrointestinala pacemaker-celler, som ansvarar för magtarmkanalens peristaltik. Den vanligaste lokaliseringen är magsäcken, följt av tunntarmen, men de kan också uppstå i tjocktarm, ändtarm, matstrupe eller undantagsvis på andra lokaler i buken. Kirurgi är den viktigaste och i dag enda säkert kända botande behandlingen och operation bör företas i samtliga fall av lokaliserad GIST då detta är möjligt, fränsett vid mycket små tumörer, vilka

sällan utgör något hot och därför kan följas utan annan åtgärd än observans.

GIST karakteriseras i den stora majoriteten av fall av ett överuttryck av receptortyrosinkinasen KIT (CD117) och cirka 90 procent av dessa tumörer bär på mutationer i KIT-receptorn som förklaring till denna aktivering. En mindre andel av fallen beror i stället på en mutation i en annan tyrosinkinasreceptor, PDGFR- α . Mutationerna är av så kallad ”gain-of-function”-typ och deras kritiska roll i tumorigenesen har demonstrerats.

Totalt saknar emellertid 10–15 procent av GIST-fallen mutation i någon av dessa gener, vilket benämns ”wild type”. Mutationsstatus, även avseende i vilka exoner mutationen förekommer samt exakt mutation, har visat sig korrelera med naturalförloppet, och även vara prediktivt avseende behandlingseffekt med imatinib och andra TKI.

Med en incidens av 10–15 fall per miljon invånare är GIST faktiskt den enskilt vanligaste typen av sarkom. Debutsymptomen varierar med tumörens lokalisering och eventuella metastaser,



men vanligast är buksmärtor, tyngdkänsla i buken, anemiserande blödning och tarmobstruktion. Metastaser sker vanligen till lever, oment och mesenterium men också till olika delar av magtarmkanalen. Ibland förekommer redan primärt flera manifestationer i till exempel tunntarmen.

Lymfkörtelmetastaser är så ovanligt att diagnosen knappast bör ställas förrän denna blivit punktionsverifierad. Metastaser utanför buken, till exempel till lungorna, är också sällsynta och förekommer nästan bara i mycket sent skede av sjukdomen och vid primärlokalisering i matstrupen. En misstänkt lungmetastas i annat läge bör därför också punkteras för diagnos, eftersom det kan röra sig om en helt annan tumör.

GIST-PATOLOGIN SVÄR OCH VIKTIG

Vid röntgenologisk misstanke om GIST bör enligt undertecknads mening fin- och mellannålsbiopsi genomföras preoperativt för att utesluta andra diagnoser som kräver annan handläggning, som lymfom eller embryonal cancer vilka skall cytostatikabehandlas.

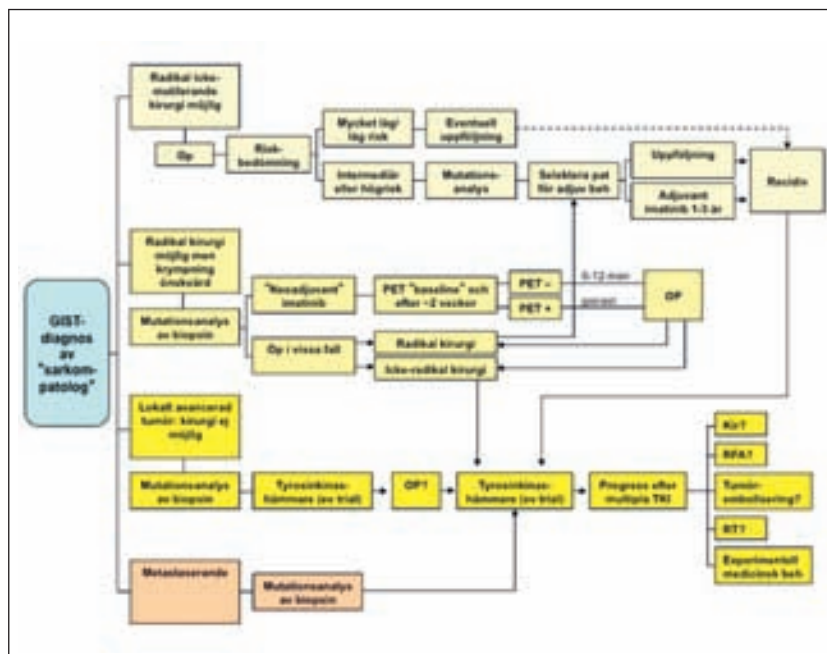
Andra sarkom än GIST är också av differentialdiagnostisk betydelse; mjukdelssarkom av andra typer skall opereras med stor marginal och ofta inkluderande närliggande organ (en bloc-resektion) eftersom lokalrecidiv med dålig prognos annars är en överhängande risk, till skillnad från vid GIST.

Det förekommer också extraskellettala Ewings sarkom i buken, och dessa skall ha primär kemoterapi. Somliga hävdar att man bör undvika preoperativ punktion för att minska risken för recidiv, men den risken torde vara överdriven och har enbart stöd av enstaka fallrapporter.

Biopsimaterial, liksom senare operationspreparat, bör bedömas av tränad sarkompatolog i samtliga fall, eftersom diagnosen kan vara svår. Den morfologiska bilden kan variera från spolcellig (vanligast) till epiteloid och blandformer förekommer. Dessutom kan också andra tumörer än GIST uppvisa positiv immunhistokemi för CD117, den klassiska markören för GIST, medan det å andra sidan förekommer CD117-negativ GIST.

Andra markörer såsom PKC-theta och den ganska nya DOG-1 kan vara av stor hjälp i svåra fall. Dessutom bör

HANDLÄGGNING AV GIST



det finns nu flera olika system för att gradera risk. Lokalisation i tunntarmen har därvid generellt högre risk än de som utgår från ventrikeln, och dessutom är mutationstypen av betydelse. Förekomst av peroperativt läckage från cystisk tumörkomponent ut i fri bukhåla är en stark riskfaktor, och bör sannolikt likställas med metastatisk sjukdom avseende handläggning (se nedan).

STUDIER AV ADJUVANT BEHANDLING

Tre stora randomiserade studier har undersökt värdet av adjuvant behandling vid GIST. För ett par år sedan redovisades resultatet av den första, en amerikansk studie som jämfört ett års behandling med imatinib mot placebo för GIST av mer än tre cm storlek; således baserades denna studie inte på ovan nämnda riskkriterier.

En statistiskt signifikant fördel avseende recidivfri överlevnad sågs första året efter avslutad behandling. Baserat på detta resultat har imatinib godkänts för adjuvant behandling såväl i USA som i Europa. Att märka är emellertid att patienter i imatinibarmen i den amerikanska studien fått ett successivt ökat antal återfall efter första året och man kan spekulera i om inte effekten är enbart suppressiv, det vill säga verksam så länge medicinen ges.

Samtidigt noteras att de patienter i placeboarmen som fick recidiv som väntat svarade utmärkt på då insatt imatinib, varför ingen kan säga om det egentligen varit någon vinst ur överlevnadssynpunkt att starta behandlingen redan adjuvant (det kan kanske finnas andra vinster med att skjuta upp recidivet).

Studien kan således leda till olika tolkningar, antingen att det inte är någon mening att ge behandling förrän recidivet eventuellt kommer eller att man kanske bör ge livslång behandling. Den sistnämnda strategin blir givetvis kostsam eftersom man då också behandlar de cirka 50 procent av patienterna som aldrig skulle ha fått något recidiv utan behandling.

En annan randomiserad studie på europeisk bas har genomförts av EORTC. Där har man inkluderat patienter med såväl "högrisk" som "intermediärisk" enligt de ursprungliga kriterierna och randomisering har skett mellan två års imatinib och ingen behandling (alltså

inte placebokontrollerad). Det primära slutmålet i denna studie var från början total överlevnad, men har ändrats till tid för behov av andra linjens TKI. Studien är stängd för inklusion, men det finns ännu inga resultat.

Skandinaviska sarkomgruppen (SSG) har tillsammans med tyska sarkomcenter genomfört den tredje randomiserade studien (SSG XVIII), och vi har jämfört behandling under ett respektive tre år för patienter med "högrisk" (figur 2). Denna studie har också använt recidivfri överlevnad som slutmål och tolkningen av resultaten kommer därför att kunna bli vanskliga på samma sätt som för den amerikanska studien.

Vi undersöker emellertid också till exempel frekvensen av återfall första året efter avslutad behandling i de båda armarna och detta skulle kunna ge indikationer på huruvida vi bara har att göra med en suppressiv effekt eller om längre tids behandling förmår slå ut en del tumörer helt. Resultaten av denna studie kommer att presenteras på ASCO i år.

När resultatet från samtliga dessa tre studier föreligger, inklusive förlängd uppföljning av den amerikanska, kommer bilden förhoppningsvis att klarna så att den adjuvanta behandlingens roll blir mer uppenbar. Tills vidare rekommenderar undertecknad (med viss tvekan) ett års behandling till de flesta med högrisktumör enligt moderna riskkriterier

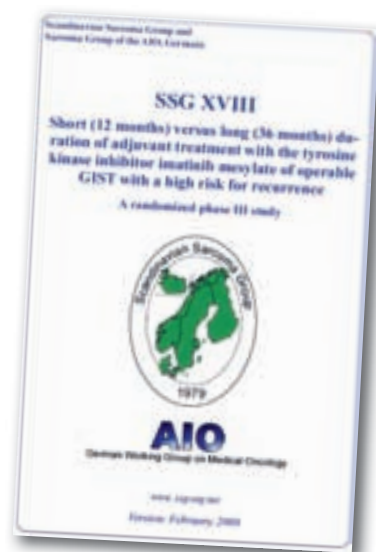
inkluderande hänsynstagande också till mutationstyp.

TKI VID MANIFEST GIST

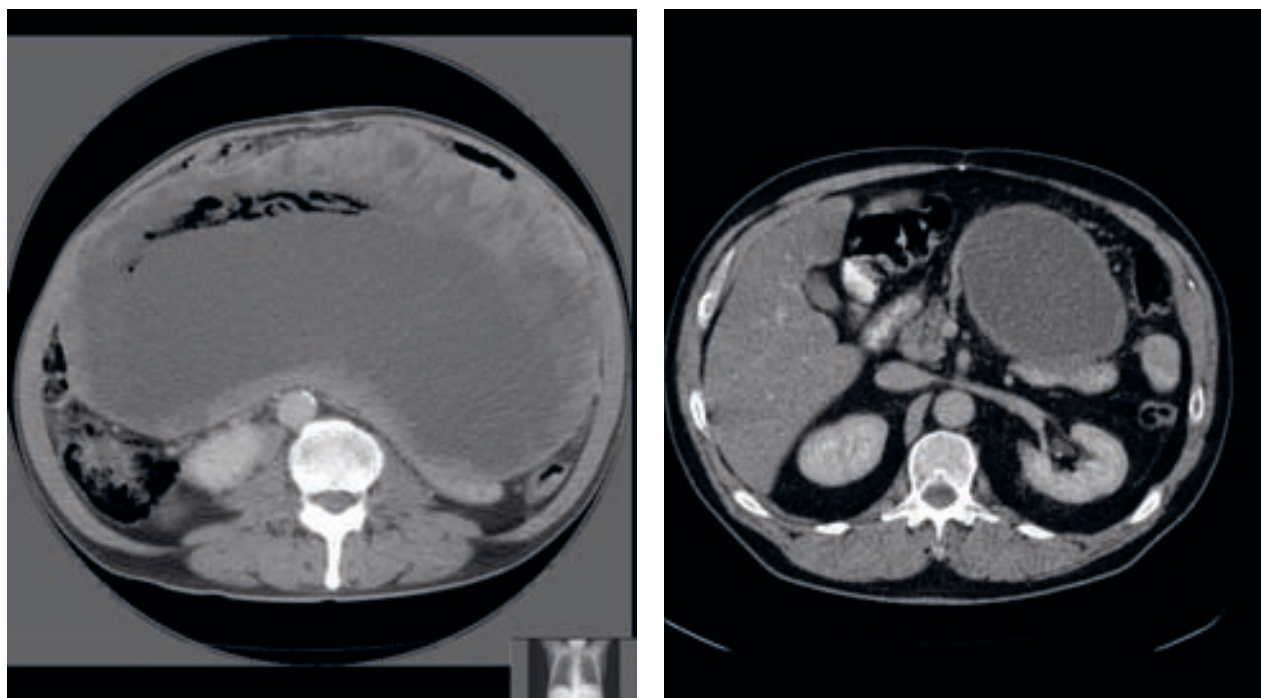
I vissa fall kan sarkomkirurgen göra bedömningen att en storleksminskning skulle vara av värde för att minska de negativa konsekvenserna av kirurgen genom mindre störning av normalfunktionen. Kirurgen kan ibland då också bli tekniskt lättare. Risken med denna typ av behandling är att cirka 15 procent av patienterna inte svarar och i dessa fall riskeras progress under den preoperativa behandlingen. I dessa fall rekommenderas snar PET-undersökning efter start av imatinib (1–2 veckor) för att kunna avgöra vilka som inte svarar och i de fallen operera snarast. För de som svarar brukar lämplig operationstidpunkt inträffa efter 6–12 månaders behandling. Huruvida sedan ytterligare adjuvant behandling bör ges eller inte får avgöras baserat på CT-bestämd storlek före imatinibstart, mitosräkning i mellannålsbiopsi och mutationsanalys.

Patienter med lokaliserad inoperabel GIST skall ha behandling med TKI omgående efter biopsiverifiering och mutationsanalys. Några GIST har en mutation där varken imatinib eller andra "vanliga" TKI fungerar över huvud taget. Man kan ibland uppnå en mycket påfallande tumörregress (figur 3), och i sådana fall bör operation övervägas. Indikationen för detta är att det är sannolikt att uppkomst av sekundära mutationer innebärande resistens mot imatinib och återfall i sjukdomen fördröjs av reduktion av tumörbördan genom excision. Dessa patienter har emellertid en mycket stor risk för återfall och bör behandlas med TKI utan borte tidsgräns, som vid metastaserande sjukdom.

Patienter med metastaserande eller recidiverande sjukdom skall i princip alltid ha behandling med TKI, men undantag kan föreligga vid uttalade biverkningar och tveksam effekt samt ibland vid TKI-resistenta mutationer, då andra behandlingsformer får övervägas. Behandlingen bör inledas med imatinib i standarddosen 400 mg dagligen, men om biverkningarna blir för svåra kan ibland också lägre doser fungera. Vid behandlingssvikt kan man pröva att dubblera dosen, varvid cirka 30 procent får effekt. Den dubbla dosen, 800 mg, bör



Figur 2. Skandinaviska Sarkomgruppens randomiserade GIST-studie kommer att presenteras på ASCO i år.



Figur 3. Ett fall av GIST före (t v) respektive efter (t h) nio månaders behandling med imatinib. Patienten blev därefter opererad och levde flera år, men avled så småningom i reciderande sjukdom.

dessutom vara startdos för patienter med mutation i exon 9, cirka 10 procent av patienterna.

För närvarande deltar svenska sarkomcenter i en randomiserad klinisk studie mellan imatinib och en senare TKI, nilotinib (Tasigna), som primär behandling för metastaserande eller lokalt avancerad inoperabel GIST och det är angeläget att samtliga svenska patienter i denna situation kan inkluderas.

Utöver att frågeställningen är viktig är det också angeläget att Sverige kan uppfylla förväntad inklusion (liksom i andra studier) för att inte äventyra våra möjligheter till deltagande i liknande viktigt utvecklingsarbete framöver. Slutligen medför denna studie också en betydande besparing för sjukvården eftersom TKI är dyra läkemedel som här tillhandahålls fritt av tillverkaren.

Behandlingssvikt antas bero på sekundära mutationer, vilka också regelmässigt kan påvisas vid förnyad mutationsanalys. Dessa kan emellertid i dag inte användas för att styra behandlingen eftersom det visat sig att dessa mutationer, då de väl uppkommer, i princip alltid är multipla, såväl mellan olika metastaser som inom en och samma metastas om flera olika biopsier tas.

Sekundära mutationer i exon 17 (i "activation loop") är inte känsliga för den

standardmässiga andrahandsbehandlingen (se nedan) till skillnad från mutationer i exon 14 (i "ATP binding pocket"), men eftersom således mutationer förekommer av olika slag hos reciderande patienter är det rimligt att i första hand pröva sunitinib (Sutent) vid svikt på imatinib och detta preparat är också godkänt på denna indikation.

Sunitinib tycks vara särskilt effektivt för patienter med GIST med exon 9-mutation, där det sannolikt är minst lika bra som dubbel dos imatinib. Det tycks också mer effektivt än imatinib vid "wild type"-GIST. Den stora majoriteten av patienter har sin mutation i exon 11. För dessa är imatinib i regel mycket effektivt medan sunitinib har sämre effekt.

85 PROCENT BLIR HJÄLPTA

Flera behandlingssstudier har gjorts vid metastaserad GIST. Dessa visar således att 85 procent av alla patienter har nytta av imatinib i form av tumörregress eller stabil sjukdom, två typer av svar som har samma prognos på sikt! Effekten varar i genomsnitt drygt två år, men vissa patienter kan ha god effekt under många år.

En klinisk studie i Frankrike har randomiserat patienter till att efter olika antal år av stabil respons avbryta eller fortsätta sin imatinib-behandling. Denna har lärt oss att risken för snar pro-

gress är mycket stor när man avbryter behandlingen. Återinsättning leder visserligen i de flesta fall till ny respons, men slutsatsen har ändå blivit att behandlingen inte skall avbrytas förrän patienten uppvisar tydlig svikt, varvid den skall ersättas med annan TKI.

Sunitinib har som sekundärbehandling en genomsnittlig effektivitet under sex månader. Därefter får man individualisera behandlingen och eftersom ingen annan TKI ännu är godkänd på indikationen GIST får man antingen behandla inom ramen för en studie om en sådan är tillgänglig, eller använda så kallad "off label"-föreskrivning, vilket i många länder inte är möjligt. Erfarenheterna av sådan behandling har visat att såväl sorafenib (Nexavar) som nilotinib kan fungera kortare eller längre tid.

Flera andra TKI är, har varit eller kommer att bli testade inom ramen för kliniska studier. Således prövas för närvarande regorafenib, inom kort startar sannolikt en studie på dovitinib etc. SSG ligger i startgroparna för att, med industristöd, undersöka värdet av pazopanib som tredje linjens behandling. Enligt internationell konsensus bör TKI av något slag ges så länge patienten över huvud taget kan ta tabletter, eftersom ett avbrytande, även i en sviktsituation, kan leda till snabb progress av sjukdomen.

ANDRA BEHANDLINGSMÖJLIGHETER

När en sjukdom som tidigare inte varit behandlingsbar plötsligt kan hanteras på ett effektivt sätt ökas förväntningarna på att man också skall kunna erbjuda något väl fungerande vid en behandlingssvikt. Många försök har gjorts för att hitta andra läkemedelsgrupper med effekt vid sviktande GIST. Det tycks som om mTOR-hämmare i kombination med TKI kan häva en resistens och det är också rapporterat effekter av mTOR-hämmare som singelpreparat. Andra läkemedelsgrupper där effekter eventuellt är möjliga inkluderar bland annat, HSP90-hämmare, HDAC-inhibitorer och IGF1-R-hämmare.

Man får inte heller glömma att andra metoder ibland med fördel kan provas, som RFA (radio frequency ablation), tumörembolisering, strålbehandling eller palliativ kirurgi.

Vid hantering av GIST är det mycket viktigt att ha klart för sig att RECIST-

kriterierna för responsbedömning inte är tillämpliga om man inte i sin värdering tar hänsyn till att, som ovan nämnts, stabil sjukdom prognostiskt tycks lika gynnsam som mätbar tumörregress. Ofta sker en omvandling av tumören utan storleksminskning så att den får lägre densitet på CT, inte sällan ses cystisk omvandling. Det är till och med så att en mindre storleksökning ibland kan vara förenlig med bra behandlingssvar!

Var skall då GIST skötas? Enligt internationell konsensus bör sarkom i allmänhet behandlas vid multidisciplinära sarkomcenter, som egentligen borde täcka något större befolkningsområden än vad våra svenska center gör. GIST är en typ av sarkom, och behandlas därför vid internationella sarkomkonferenser och -möten, sådana som besöks av sarkomonkologer.

GIST må vara en sjukdom tacksam att behandla initialt i de flesta fall, men det finns risk för avgörande felbedöm-

ningar och framför allt är sjukdomen i avancerade stadier mer komplicerad än de flesta andra sarkomtyper. För att en optimal hantering av GIST skall kunna garanteras skall det finnas tillgång till specialiserad sarkompatologi, buksarkomkirurger, mutationsanalys, PET-kamera, erfarna röntgenologer som vet hur man skall tolka CT-bilder i respons-avseende och inte minst sarkom-onkologer som ser många GIST-patienter.

Det förekommer en hel del interaktions- och biverkningsproblem vid TKI-behandling där också stor erfarenhet är önskvärd. Dessutom är innovativa kliniska studier koncentrerade till sarkomcenter. Alla nya fall av GIST, med möjligt undantag för mycket små "låg-risk"-tumörer, bör därför remitteras till sarkomcenter för att avhandlas vid multidisciplinär sarkomkonferens. Detta bör ske innan kirurgiskt ingrepp eller annan behandlingsåtgärd insätts.

MIKAEL ERIKSSON, ÖVERLÄKARE, SKÅNES ONKOLOGISKA KLINIK, UNIVERSITETSSJUKHUSET I LUND, MIKAEL.ERIKSSON@MED.LU.SE



NYHET

Prolia®

en fullt human monoklonal antikropp för behandling av:

Osteoporos hos postmenopausala kvinnor som löper ökad risk för frakturer

Prolia minskar signifikant risken för vertebrala och icke-vertebrala frakturer samt höftfrakturer¹

eller

Benförlust på grund av antihormonell behandling hos män med prostatacancer som löper ökad risk för frakturer

Hos män med antihormonell behandling mot prostatacancer minskar Prolia signifikant risken för vertebrala frakturer¹

– en subkutan injektion var 6:e månad¹

AMGEN®
Oncology

Prolia® (denosumab) R, F 60 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta. ATC-kod: M05BX04.

Indikation: Behandling av osteoporos hos postmenopausala kvinnor som löper ökad risk för frakturer. Prolia minskar signifikant risken för vertebrala och icke-vertebrala frakturer samt höftfrakturer.

Behandling av benförlust på grund av antihormonell behandling hos män med prostatacancer som löper ökad risk för frakturer. Hos män med antihormonell behandling mot prostatacancer minskar Prolia signifikant risken för vertebrala frakturer.

Varje förfylld spruta innehåller 60 mg denosumab i 1 ml lösning (60 mg/ml). Denosumab är en human monoklonal IgG2-antikropp producerad i en cellinje från däggdjur (CHO) med rekombinant DNA-teknik. För fullständig information vid förskrivning, produktresumé och aktuella priser, se www.fass.se. Prolia® är subventionerat för behandling av osteoporos hos postmenopausala kvinnor som löper ökad risk för frakturer där behandling med alendronsyra inte bedöms som lämplig.

Datum för översyn av produktresumén 20 september 2010. Amgen AB, Box 706, 169 27 Solna. 08-695 11 00.

1. Prolia produktresumé, www.fass.se

prolia®
denosumab
PRECISE PROTECTION.



KOLOREKTAL CANCER

Kirurgi förbättrar prognosen vid levermetastaser

Överlevnaden i kolorektal cancer har ökat under de senaste åren. En av orsakerna till den positiva utvecklingen är kirurgi av levermetastaser. I flera decennier har femårsöverlevnaden efter kurativt syftande leverkirurgi varit cirka 30 procent. Trots detta har få patienter remitterats för kirurgi och det finns anledning att förbättra informationen om vilka patienter med levermetastaser från kolorektal cancer som ska utredas och behandlas, skriver professor **Peter Naredi**, Kirurgcentrum, Norrlands universitetssjukhus, Umeå.

levermetastaser för cirka hälften av de leverresektioner vi gör (figur 1).

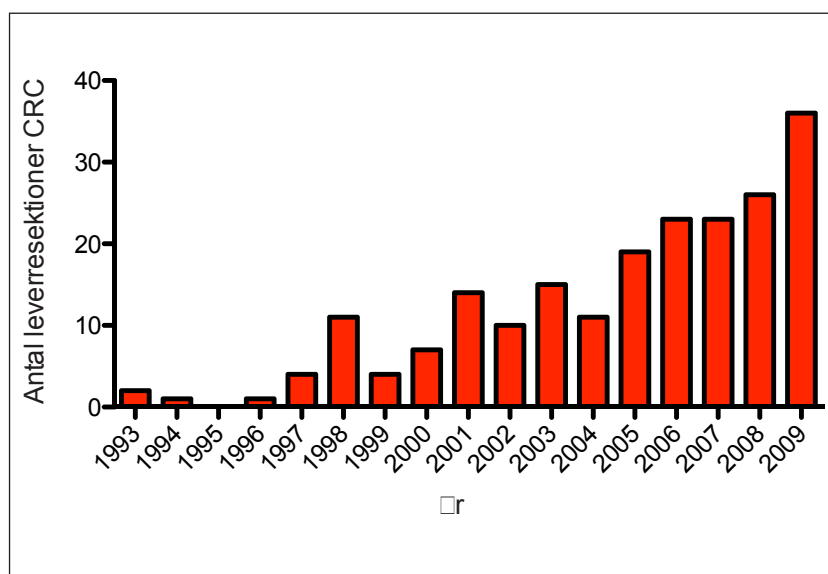
Indikationerna för leverresektion är i dag mer liberal än tidigare. Det är känt att antalet metastaser (fyra eller fler) eller progress under cytostatikabehandling är dåliga prognostiska faktorer. Detta är dock ingen kontraindikation för kirurgi utan bedöms från fall till fall vid den multidisciplinära rond.

Trots mer liberala indikationer för kirurgi har vi inga tecken på försämrade

Eftersom det är ytterst sällsynt att patienter med kolorektala levermetastaser överlever mer än i ett par år utan behandling har det inte varit möjligt att genomföra randomiserade studier mellan kirurgi och annan behandling. När nu moderna systembehandlingar som cytostatikakombinationer tillsammans med biologiska läkemedel har bättre effekt är det inte randomiserade studier som ska göras i första hand. I bästa fall kan man uppnå 10 procent femårsöverlevnad med modern systemisk behandling¹.

I stället är det kombinationer av systemisk behandling och leverkirurgi som leder till förbättrad överlevnad. Leverkirurgi bedrivs nästan uteslutande vid universitetssjukhusens kirurgkliniker och de senaste åren har antalet resektioner ökat markant. I dag står kolorektala

ANTAL LEVERRESEKTIONER FÖR KOLOREKTAL CANCER, KIRURGCENTRUM



Figur 1. Antalet leverresektioner för kolorektal cancer vid Kirurgcentrum, Norrlands universitetssjukhus 1993-2009.

resultat. Vi, liksom många internationella center, redovisar i dag en femårsöverlevnad efter resektionskirurgi på cirka 50 procent (figur 2).

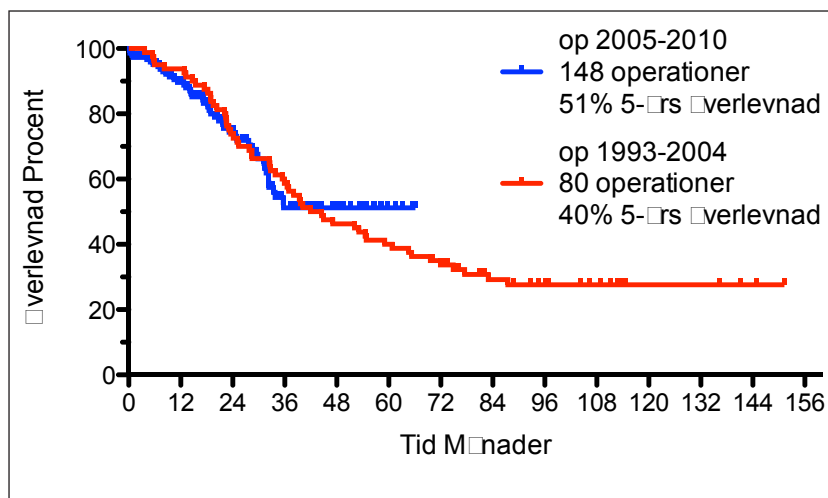
KONTROLL SOM LÖNAR SIG

Det lönar sig att kontrollera om det finns levermetastaser hos patienter med kolorektal cancer.

Cirka 20 procent av patienter med kolorektal cancer har levermetastaser vid upptäckten av primärtumören. Därför går i stort sett alla patienter igenom en undersökning av levern före behandling av primärtumören. Ytterligare 20 procent utvecklar därefter levermetastaser. Cirka 40 procent av nästan 6 000 personer i Sverige, som årligen insjuknar i kolorektal cancer kommer alltså att ha eller få levermetastaser.

Av dessa drygt 2 000 patienter är det alltså tidigare bara ett fåtal som blivit opererade men vi bedömer att minst var femte eller 400–500 patienter årligen borde opereras med leverresektion. Det finns starka indikationer att det lönar sig

FEMÅRSÖVERLEVNADE LEVERRESEKTION FÖR KOLOREKTAL CANCER, KIRURGCENTRUM



Figur 2. Överlevnadskurva efter leverresektion för kolorektal cancer vid Kirurgcentrum, Norrlands universitetssjukhus. 40 procent av patienter som leverresecerats mellan 1993–2004 (80 resektioner) och 51 procent som leverresecerats mellan 2005–2010 (148 resektioner) lever efter fem år.

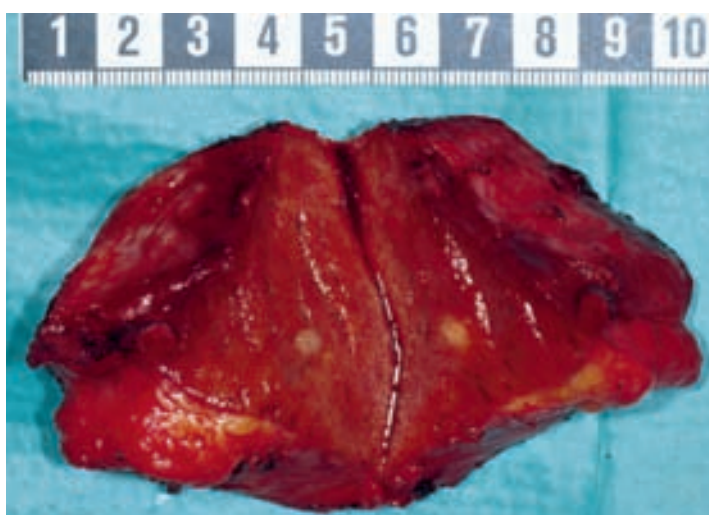
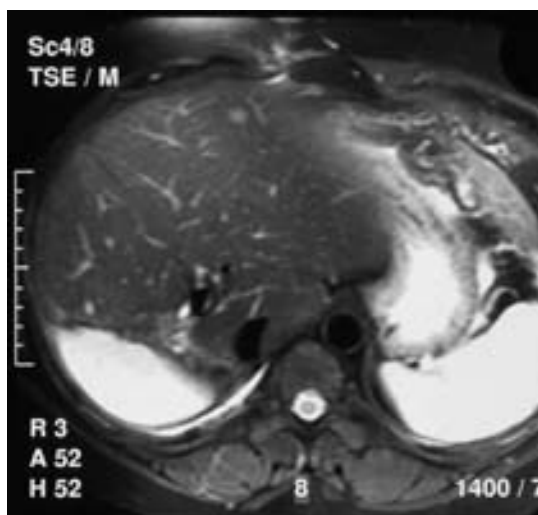
att upptäcka och behandla dessa levermetastaser.

Flera mindre studier om uppföljning efter kirurgi av primärtumören har analyserats i några metaanalyser². De visar att intensiv uppföljning och behandling av upptäckta levermetastaser ger förbättrad femårsöverlevnad jämfört med patienter som inte genomgår intensiv uppföljning. Överlevnadsvinsten förklaras av upptäckten och behandlingen av levermetastaser samtidigt som upptäckt av metastaser eller recidiv i andra lokalisationer inte ger någon överlevnadsvinst.

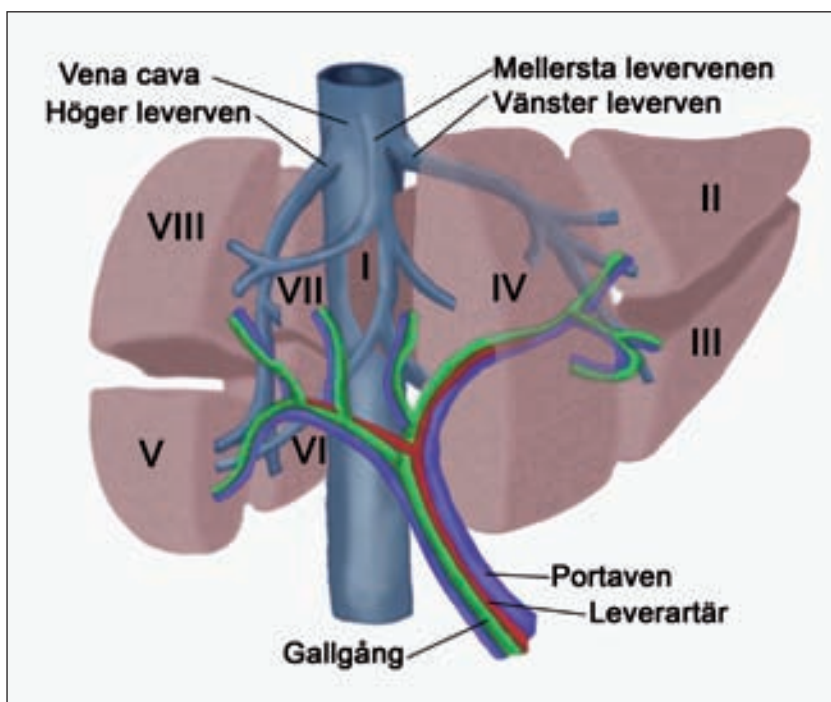
I Sverige och flera andra europeiska länder genomförs en randomiserad studie, COLOFOL, för att utvärdera hur intensiv uppföljningen ska vara.

Det finns flera bra sätt att upptäcka levermetastaser i levern. Ultraljud utan och med kontrastmedelförstärkning eller datortomografi är vanliga metoder vid kontroller. Magnetresonanstomografi är en tredje metod och den används ofta inför kirurgi.

Samtliga metoder kan upptäcka förändringar som är ett par millimeter stora men då är det svårt att avgöra om de



Figur 3. MRI (A) och ultraljud lever (B) av en tre millimeter stor levermetastas. Denna syns resecerad med god marginal i operationspreparatet (C).



Figur 4. Levern delas in i åtta segment. Fem segment eller en volym motsvarande 70 procent kan opereras bort.

är metastaser eller inte. Om de är så små är det ofta det att de är nytillkomna som avgör om de är maligna eller inte (figur 3).

Ett annat sätt att avgöra om de är maligna är att se om det finns tillväxt vid förnyad undersökning efter 2–3 månader. När tumören är en knapp centimeter går det ofta att avgöra på utseendet. Under operation använder vi kontrastmedelsförstärkt ultraljud för att konfirmera metastaserna och upptäcka eventuella icke tidigare kända metastaser.

LEVERKIRURGI ÄR SÄKER

Beslut om vilka patienter som ska genomgå leverresektion tas oftast på multidisciplinära ronder. En viktig fråga är hur mycket av levern som kan lämnas kvar efter operationen. Om patienten inte har någon annan leversjukdom kan sjuttio procent av levern opereras bort. Under de närmaste månaderna efter operationen kommer sedan levern att regenerera och den återfår i stort sett normal storlek och funktion.

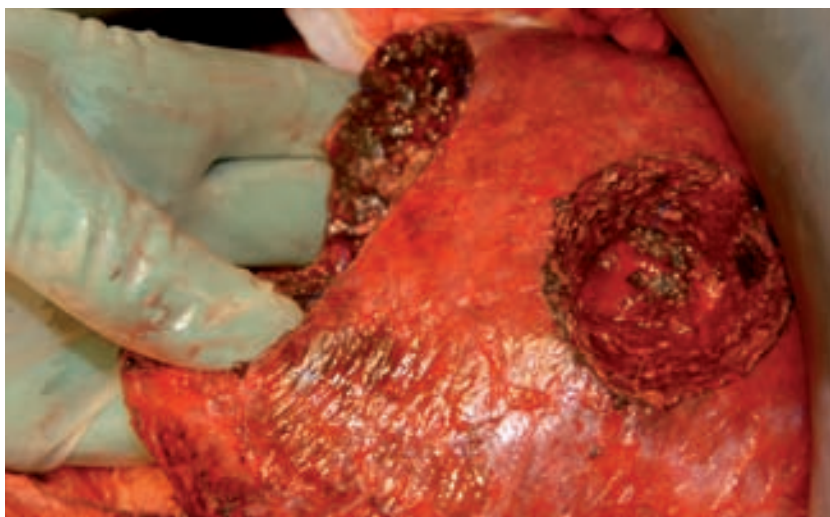
Levern är uppbyggd som ett träd där inflödet av blod sker via portavenen och leverartären som sedan delar upp sig som ett grenverk i åtta leversegment (figur 4).

Vid sidan av dessa blodkärl går gallgångarna från levern till tarmen. Blodflödet från levern sker huvudsakligen via tre levervenor till vena cava. Tekniskt sett kan vi operera bort en eller flera bitar av levern så länge som en fjärdedel av levern sparas med bevarade blodkärl och gallgångar (figur 5).

Tidigare gjordes större resektioner och vi ville ha minst en centimeters marginal mellan metastas och resektionskant. Även om vi fortfarande strävar efter denna marginal ökar inte lokal-recidivrisken särskilt mycket om man resekerar tumören med ett par millimeters marginal (till exempel i närheten av en enda kvarvarande leverven eller centralt belägna gallgångar).

Kirurgin är relativt säker och med modern operations- och anestesteknik är det knappt hälften av patienterna som behöver blods substitution och den perioperativa mortaliteten ligger på 1–2 procent. Vårdtiden är cirka en vecka. Efter som levern regenererar är det möjligt att

”Det lönar sig att kontrollera om det finns levermetastaser hos patienter med kolorektal cancer.”



Figur 5. Levern efter en kraterformad resektion och en kantroresektion.

operera flera gånger. Vid recidiv som går att resekerar är långtidsöverlevnaden lika bra som efter den första resektionen. Det är ett skäl till att patienter som leverresekerats regelbundet ska följas upp med CT eller ultraljud och tumörmarkören CEA (carcinoembryonalt antigen).

FRAMGÅNG MED KOMBINATIONER

Användningen av cytostatika har ökat, som neoadjuvant behandling vid leverresektion och vid icke-resekerbara metastaser som är potentiellt resektabla. I det förra fallet har EPOC-studien bidragit till att ändra vår behandlingsrutin³.

"Om patienten inte har någon annan leversjukdom kan sjuttio procent av levern opereras bort."

Denna randomiserade studie där leverresektion jämförs mot neoadjuvant behandling med FOLFOX och kirurgi, visar att för ITT-populationen (intention to treat) är det ingen statistiskt signifikant överlevnadsvinst för neoadjuvant behandling, men om man bara inkluderar patienter som genomgått behandling är studien positiv. Det har i alla fall lett till en mer liberal syn på neoadjuvant behandling med cytostatika.

Någon studie som visar på ytterligare förbättring med biologiska läkemedel, framför allt EGFR- eller VEGF-hämmare finns inte. Däremot förbättrar tillägget av biologiska läkemedel tumörresponsen hos levermetastaser ytterligare. Med 5-FU får man partiell respons hos cirka 20 procent av behandlade patienter och det ökar till cirka 40 procent med kombinationscytostatika, som irinotekan och oxaliplatin.

Med trippelbehandling 5-FU plus oxaliplatin plus irinotekan eller cytostatika plus biologiskt läkemedel erhålls partiell respons hos 50–70 procent. Andelen leverresektioner ökar när frekvensen tumörrespons ökar⁴. Konsekvensen är att andelen patienter med levermetastaser som kan resecceras ökar och de ska därför bedömas i en multidisciplinär rond innan behandling sätts in.

Om levermetastaser bedöms resektabla ges neoadjuvant behandling och om metastaserna är potentiellt resektabla ges kombinationscytostatika eventuellt i kombination med ett biologiskt läkemedel. Eftersom cytostatika påverkar levern negativt är det vår målsättning att ge några månaders kraftig systembehandling i stället för att ge en svagare utdragen behandling.

LEVERKIRURG PÅ RONDEN

Hur kan vi då förbättra prognosen ytterligare för patienter med kolorektala levermetastaser? Fler patienter med le-

vermetastaser måste ges möjlighet till bedömning på en multidisciplinär rond med leverkirurg och GI-onkolog närvarande. En leverkirurg har bättre möjlighet att bedöma om leverresektion är möjlig. Sannolikheten för att en patient med kolorektala levermetastaser får genomgå leverresektion varierar kraftigt vid engelska sjukhus anslutna till National Health Service⁵. Det finns ingen anledning att tro att förhållandet är annorlunda i Sverige.

I de studier som genomförs för att utvärdera systembehandlingar vid metastaserande kolorektal cancer är det viktigt att möjligheten till leverresektion kontinuerligt utvärderas. Flera randomiserade studier som genomförts under senare år visar på hög responsgrad men det är få patienter som genomgår leverresektion. Patienter med potentiellt resektabla levermetastaser ska ges möjlighet till multidisciplinär bedömning även när de ingår i läkemedelsstudier.

"Liver first" och kirurgi i kombination med tumörablation är nya intressanta strategier som behöver utvärderas. "Liver first" innebär att en patient med kolorektal cancer och levermetastaser först genomgår neoadjuvant systembehandling. Därefter opereras levermetastaser före primärtumören. Fördelen med denna strategi är att behandlingen mot levermetastaser blir optimal.

I Sverige pågår en studie för att utvärdera om denna strategi är bättre än att som traditionellt behandla primärtumören först. Mindre tumörer (mindre än 3 cm diameter) kan ablateras med flera metoder. Vanligast är radiofrekvensbehandling (RF) men även laserablation och mikrovågsbehandling används. I dagsläget finns det inga studier som visar att ablation kan ersätta resektion men metoden används ofta som ett komplement till kirurgi för att uppnå R0-resektion (radikal) av alla metastaser.

SAMMANFATTNING

Sammanfattningsvis kan vi konstatera att förbättrad systemisk behandling med cytostatika och biologiska läkemedel samt ökade möjligheter till radikala leverresektioner medför att hälften av patienterna som opereras för kolorektala levermetastaser lever efter fem år.

REFERENSER

1. Sanoff H, Sargent D, Campbell M, et al. Five-year data and prognostic factor analysis of oxaliplatin and irinotecan combinations for advanced colorectal cancer: N9741. J Clin Oncol 26:5721-27, 2008.
2. Jeffery GM, Hickey BE, Hider P. Follow-up strategies for patients treated for nonmetastatic colorectal cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2002, Issue 1. Art. No.: CD002200. DOI: 10.1002/14651858.CD002200.
3. Nordlinger B, Sorbye H, Collette L, et al. Final results of the EORTC Intergroup randomized phase III study 40983 [EPOC] evaluating the benefit of peri-operative FOLFOX4 chemotherapy for patients with potentially resectable colorectal cancer liver metastases. J Clin Oncol, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings, 2007.
4. Folprecht G, Grothey A, Alberts S et al. Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: correlation between tumour response and resection rates. Ann Oncol 16:1311-9, 2005.
5. Morris E, Forman D, Thomas J, et al. Surgical management and outcomes of colorectal cancer liver metastases. BJ S 97:1110-8, 2010.

PETER NAREDI, PROFESSOR I KIRURGI VID KIRURGCENTRUM, NORRLANDS UNIVERSITETSSJUKHUS, UMEÅ,
PETER.NAREDI@SURGERY.UMU.SE



VETENSKAPEN GÖR SITT

GÖR DU?

BEKÄMPA MUTANTERNA I FÖRSTA LINJEN

IRESSA (gefitinib). Rx, F. Tabletter 250 mg. Farmakoterapeutisk grupp: L01XE02. Indikation: Iressa är indicerat för vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke småcellig lungcancer (NSCLC) med aktiverande mutationer av EGFR-TK. Vid utvärdering av EGFR-mutationsstatus hos patienten är det av vikt att välja en validerad och robust metod för att undvika falskt negativa eller falskt positiva resultat. Samtidig administrering av CYP3A4-inducerare kan minska effekten av behandlingen och ska undvikas. Patienter ska uppmanas att omedelbart uppsöka läkare om de upplever någon form av ögonsymtom, kraftig eller ihållande diarré, illamående, kräkningar eller anorexi, eftersom det indirekt kan leda till dehydrering. Regelbundna tester av leverfunktion rekommenderas. Förpackning: 30 tabletter. Datum för senaste översyn av produktresumén: 2010-11-26. För mer information och aktuella priser se www.fass.se. AstraZeneca AB, 151 85 Södertälje, tel: 08-553 260 00.


IRESSA[™]
gefitinib



FALLBESKRIVNING

Glöm aldrig att lyssna på patienten

Fallbeskrivning som leder till eftertanke – glöm aldrig att lyssna på patienten och glöm inte att göra kroppsundersökning:

En remiss gällande en 83-årig kvinna med sarkom-metastaser i lungorna kom till sarkommottagningen, Radiumhemmet. Diagnosen var ställd med cytologisk undersökning via bronkoskop. Det var inte känt var primärtumören fanns.

Patienten fick en tid på mottagningen där hon träffade en specialistkompetent onkolog. Hennes historia var i korthet följande:

Gift, pensionerad sekreterare, boende i lägenhet med sin lite krasslige make. Vuxna barn. Aldrig rökt.

Djup ventrombos vid två tillfällen under 2000-talet.

Sedan hösten 2009 hosta och känselbortfall och obehagskänsla vänster ben.

Datortomografi lunga visade hösten 2009 spridda oklara infiltrat. Upprepade datortomografier utfördes och ett år senare var man övertygad om att det var malign genes och remitterade patienten för utredning. Bronkoskopi med biopsi visade på sarkommetastaser i oktober 2010.

REMISS TILL RADIUMHEMMET

Patienten remitterades till RAH för ställningstagande till palliativ behandling. Hon redogjorde mycket väl för sina symptom och den utredning som pågått sedan 1,5 år tillbaka. Hon besvärades av hosta sedan hösten 2009 men värre var de problem som hon hade med sitt vänstra ben som hade pågått i mer än två års tid. Hon uppgav att ingen läkare var intresserad av hennes ben och att det aldrig undersökts trots hennes klagomål.

Specialistläkaren på onkologen lyfte på kjolen och konstaterade att hon hade en mer än tio cm stor hård knöl i vänster lår. Punktion bekräftade att det var ett sarkom – primärtumören. Ortopedkonsult gjorde bedömningen att det inte var operabelt på grund av tumörens inväxt i kärl och nerver (se figur 1).

MR-BILD VÄNSTER LÅR

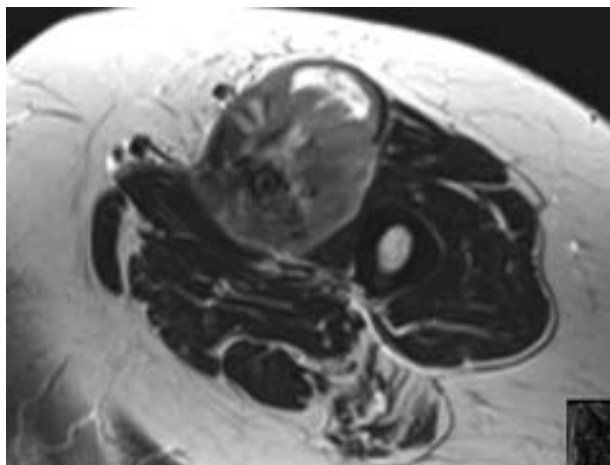


Bild 1. MR-undersökning visar att primärtumören var ett mer än 10 cm stort sarkom i vänster lår.

Patienten kommer nu att få palliativ strålbehandling mot tumören i benet, någon behandling för lungmetastaserna är inte aktuell. Hon är trots allt glad att hon till sist fått veta vad hon lider av och hon hoppas på förbättring av symptomen.



ELISABET LIDBRINK

ONKOLOG, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, SOLNA

THEO FOUKAKIS

ONKOLOG, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, SOLNA

OTTE BROSJÖ

ORTOPED, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, SOLNA

JOHAN WEIDE

PATOLOG, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, SOLNA

VELI SÖDERLUND

RADIOLOG, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, SOLNA

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

 **Vectibix®**
(panitumumab)

* 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: 04/2010.

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

AMGEN
Oncology

AMGEN
Oncology

Bröstcancerföreningarnas Riksorganisation (BRO) utlyser forskningsbidrag ur bröstcancerfonden

För 2011 finns 7 200 000 kronor att utdela för stödjande av bröstcancerforskning. I enlighet med riktlinjerna ska det delas ut som forskningsanslag till patientnära klinisk forskning och resestipendier. Icke utdelade medel återförs till fonden för att utdelas nästkommande år. Bedömning av ansökningarna görs av Bröstcancerfondens forskningskommitté bestående av Professor Lars Holmberg samt två representanter från vardera Svensk Bröstonkologisk Förening, Svensk Förening för Bröstkirurgi, Svenska Bröstcancergruppen och BRO. BRO är ordförande i nämnden och utdelningsbeslut fattas av BROs styrelse.



Forskningsanslag

1. Avser bröstcancerforskning med klinisk förankring.
2. Hänsyn kommer att tas till forskningsprojektets kliniska nytta och dess vetenskapliga värde.
3. Medel kan utdelas till läkare, sjuksköterskor, sjukgymnaster och psykologer verksamma inom bröstdiagnostik, bröstkirurgi, onkologi, plastikkirurgi eller lymfologi.
4. Ansökan kan utgöra delfinansiering av större projekt.
5. BRO skall ha rätt att publicera populärvetenskapliga artiklar om projektet.
6. Vid fördelning av anslag till fler än ett projekt kan bedömningsnämnden ta hänsyn till den geografiska fördelningen.
7. Anslaget utbetalas till institution eller annan huvudman.

Ansökan:

Ansökan görs på ansökningsformulär som kan laddas ner på följande länk:
<http://www.bro.org.se/forskningsbidrag.php>, med omnämnande av medsökande och kostnadsberäkning.

Ansökan skall innehålla:

- Forskningsprogram beskrivande Bakgrund, Målsättning och Metodik/metod och Tidsplan (max 3 A4-sidor).
- CV
- Publikationslista

Underskriven ansökan för resestipendium och forskningsanslag skickas i **nio exemplar** till:

Kanslichef Arja Leppänen, BRO, Box 1386, 172 27 Sundbyberg

Sista ansökningsdag: 2011-05-31

Stipendierna lämnas skriftligt besked 2011-10-01.

Publicering sker också på hemsidorna för BRO, Svensk Bröstonkologisk Förening, Svensk Förening för Bröstkirurgi och Svenska Bröstcancergruppen.

Resestipendium

1. Avser deltagande i konferens, studieresa eller auskultation vid bröststenhet.
2. Syftet med resan skall vara att öka kunskapen om behandling av bröstcancer.
3. Stipendiemottagaren skall vara läkare verksam inom bröstcancerdiagnostik eller bröstcancerbehandling.
4. Stipendiemedel avser sökt resa, vilken inte får påbörjas innan 1 månad efter sista ansökningsdagen. Medel som inte utnyttjas 12 månader från beslutet återgår till BRO för att utdelas nästkommande år.
5. Stipendiemottagaren skall avge en reserapport som kan publiceras i BROs tidning BROfästet samt på hemsidan för BRO, Svensk Bröstonkologisk Förening, Svensk Förening för Bröstkirurgi eller Svenska Bröstcancergruppen.

Ansökan:

Ansökan görs på ansökningsformulär som kan laddas ner på följande länk:
<http://www.bro.org.se/forskningsbidrag.php>.

Ansökan skall innehålla:

- Beskrivning av planerad resa
- Motivering (max 1 A4-sida)
- Kostnadsberäkning
- CV

Älska livet

– bekämpa bröstcancer

Bröstcancerfonden

FORSKNINGSSTIPENDIUM 2011

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 2011.

Ansökningsblankett kan hämtas på www.sfhem.se.

Ansökningshandlingar sänds till: Svensk Förening för Hematologis ordförande Eva Hellström-Lindberg, Hematologiskt Centrum, Karolinska Universitetssjukhuset, 141 86 Stockholm.

Stipendiekommittén består av

Professor Eva Hellström-Lindberg, Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge.

Professor Magnus Björkholm, Karolinska Universitetssjukhuset Solna.

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 Eva Hellström-Lindberg (eva.hellstrom-lindberg@ki.se)



Roche AB | Box 47327 | 100 74 Stockholm | www.roche.se



Karolinska Hematology Seminar IX

25 – 26 augusti 2011, Rånäs Slott, Rimbo

Hematologiskt Centrum vid Karolinska Universitetssjukhuset arrangerar, med stöd av Roche AB, ett tvådagars vetenskapligt 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 ALL, MDS, indolenta lymfoproliferativa sjukdomar, CNS engagemang vid hematologiska maligniteter, autoimmun hemolytisk anemi samt PET/CT inom hematologin. Årets seminarium gästas också av nobelpristagaren professor Bengt Samuelsson som kommer att tala om Nobelpriset.

De övriga inbjudna föreläsarna är internationellt ledande inom respektive område: Föreläsarna är Oliver Ottmann, Tyskland, Gilles Salles och Bertrand Godeau, Frankrike, Mario Cazzola, Italien, David Linch, England och Martin Hutchings, Danmark.

Det nionde Karolinska Hematology Seminar äger rum **25 - 26 augusti 2011 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 **3 maj**. Anmälningssblanketter och detaljerat program har skickats till huvudmannen, 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 20110013

Initiate with
SPRYCEL 100 mg QD for faster
and deeper CCyR and MMR
response rates compared to
Imatinib 400 mg QD.¹

SPRYCEL 100 mg:
One tablet, once daily. No mealtime adjustment.²

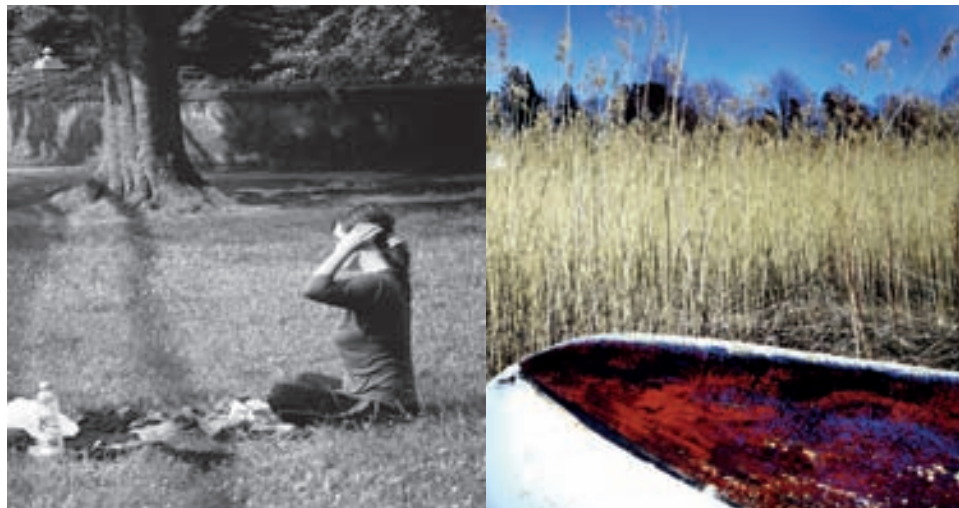
1st-line CP-CML

(1) Kantarjian H *et al.* *N Engl J Med.* 2010;362(24):2260-2270.

(2) SPRYCEL® Summary of Product Characteristics, December 2010.

SPRYCEL® (dasatinib) Proteinkinashämmare, ATC-kod L01XE06.

Indikationer: Sprycel är indicerat för behandling av vuxna patienter med: 1) nydiagnostiserad Philadelphia-kromosom-positiv (Ph+) kronisk myeloisk leukemi (KML) i kronisk fas, 2) KML i kronisk fas, accelererad fas eller blastkris, med resistens eller intolerans mot tidigare behandling inklusive imatinib mesylat 3) 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, på grund av påverkan på blodbild, vid vissa icke-hematologiska biverkningar eller vid svår vätskeretention. Patienter med riskfaktorer eller tidigare hjärtsjukdom bör noggrant monitoreras. Dasatinib bör ges med försiktighet till patienter som har eller kan utveckla ett förlängt QTc-intervall. Sprycel kan interagera med läkemedel som metaboliseras av CYP3A4. **Styrkor och förpackningar:** 20 mg, 50 mg, 100 mg, 140 mg: 60 filmdragerade tabletter/förp. 80 mg, 100 mg, 140 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: 6 december 2010
Bristol-Myers Squibb, Box 15200, 167 15 Bromma, Tel. 08-704 71 00



Många önskar att de inte sköt upp saker till morgondagen.

En del önskar att de kunde.

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

Avastin® (bevacizumab) är godkänt som kombinationsbehandling i första linjen vid metastaserad kolorektalcancer, 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, sår läkning, hypertension, proteinuri, tromboemboli, neutropeni, hjärtinsufficiens, blödning.

Kontraindikationer: Graviditet.

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

Produktresumé uppdaterad 2010-08-31. (L01XC07, R, EF).

AVASTIN®
bevacizumab
Leading angiogenesis
inhibition