



Onkologi

i sverige •

den oberoende
tidningen för
svensk cancervård

**De senaste genombrotten
inom cancerforskning**

BLODSTAMCELLSDONATION:
Donatorernas säkerhet
i fokus

**HPV-orsakad
"epidemi" av tonsill-
och tungbascancer?**

FÄRÖARNA:

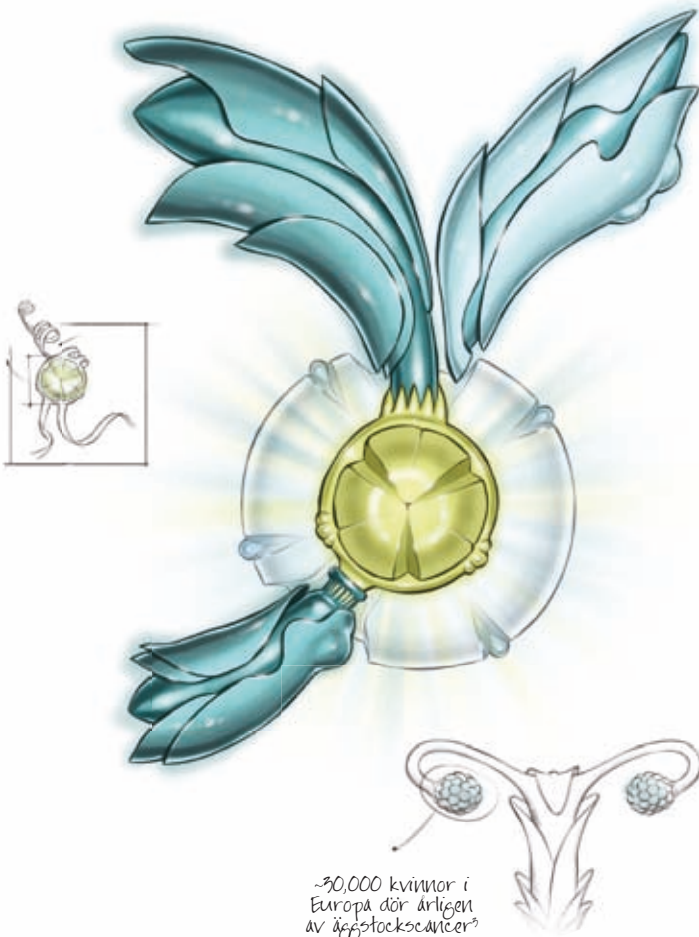
**Onkologi bland lunnefåglar
och grindvalar**

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 antracyklin 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

ledare



Ett sjuvärdes nummer

I det här numret har vi glädjen att presentera en sjuvärdes stor bredd och djup och därmed förhoppningsvis även något intressant att läsa för var och en av er.

Vi har bland annat en intressant artikel om cancervården hos den minst kända av våra nordiska grannar – Färöarna. Ni kan också läsa om utvecklingen inom blodstamcellsdonation och vad som görs för att säkerställa säkerheten för donatorerna. Vidare om för- och nackdelarna med tomoterapi, om hur symtomskattningsinstrument kan minska patientens besvär och om svårigheterna med att utvärdera medicintekniska produkter. Och lite till. Missa inte heller att ögna igenom sidorna om de utbildningar som finns att gå på och stipendier som finns att söka.

Jag hoppas att ni alla får en skön sommar!
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



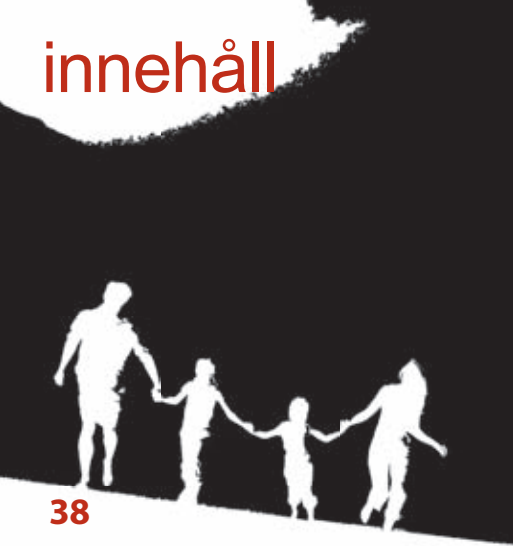
**LMH i minst sex månader rekommenderas för behandling och sekundärprofylax av djup ven-
trombos och lungemboli hos cancerpatienter^{2,3}**



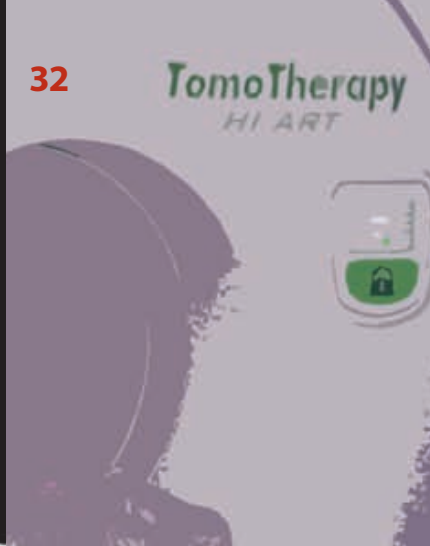
**Fragmin är det enda LMH som har godkänd in-
dikation för behandling och sekundärprevention
av VTE hos cancerpatienter⁴**

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. Nicolai 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



38



32

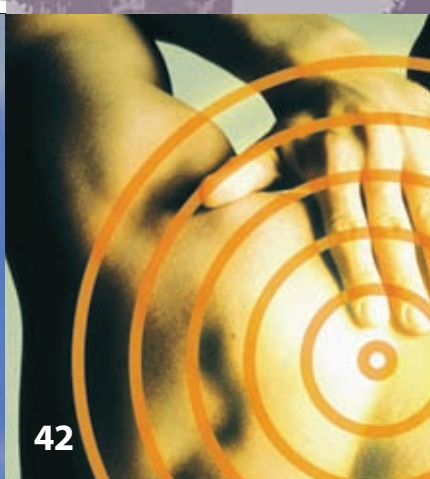
TomoTherapy
HI ART



56



14



42



64

HPV

HPV-orsakad "epidemi" av tonsill- och tungbascancer? **14**
Eva Munck-Wikland och Tina Dalianis

Hematologi

Experter samlades kring första linjens behandling av KML **20**
Evelyn Pesikan

Blodstamcellsdonation: Donatorernas säkerhet i fokus **38**
Hans Hägglund

Lymfom

Cannabinoidreceptorer mål för tumörselektiv terapi **26**
Birgitta Sander

Strålbehandling

Tomoterapi - en modern intensitetsmodulerad strålterapiform **32**
Kristoffer Petersson

Omvårdnad

Symtomskattningsinstrument minskar patientens besvär **42**
Eva Broberger och Carina Lundh Hagelin

Hälsoekonomi

Att utvärdera medicintekniska produkter **48**
Kerstin Roback

Kliniken i fokus

Färöarna: Onkologi bland lunnefåglar och grindvalar **56**
Mef Nilbert, Lene Jarlback och Steinbjarta Dybczak

Referat

Onkologidagarna Göteborg: Trojansk häst och konst målade bilder på konferens **64**
Elisabet Lidbrink

New frontiers in cancer research and therapy: De senaste genombrotten inom cancerforskning **80**
Theocharis Panaretakis och Katja Wiklund Panaretakis

Ledare **3**

Redaktionsråd **4**

Notiser **8**

Stipendier

Guldpillret **89**

BRO **90**

Roche Lungcancerstipendium **91**

Utbildning

GI Ronden **92**

HER 2 SoTA **93**

ECDO Konferens 2011 **94**



EISAI INTRODUCERAR
HALAVEN®

EN NY VÄG TILL
FÖRLÄNGD
TOTAL ÖVERLEVNAD

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

Överlevnad är det viktigaste för kvinnor med metastaserad bröstcancer³



Halaven®
eribulin
EXTEND LIFE

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

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

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

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

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

Text baserad på produktresumén daterad: 2011-03-17

Referenser

1. Cortes J et al. *Lancet* 2011; 377: 914–23
2. Jassem J et al. *Eur J Cancer* 2009;45:2749–58
3. Sheik-Yousouf A et al. Poster 63. *Eur J Cancer Suppl* 2010;8(3):77

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



FOTO: ELISABETH OHLSON WALLIN

Lena och Ann-Charlotte Årets bröstvänner

Lena Sandell och kuratorn Ann-Charlotte Pellettieri, Akademiska sjukhuset i Uppsala, har tilldelats utmärkelsen Årets bröstvän. Priset, som sedan 2006 delas ut av bröstcancer-sajten Breastfriends.se, går till en privatperson och någon inom cancervården som på ett särskilt sätt stöttat bröstcancerdrabbade kvinnor.

Det var när Lena Sandells väninna drabbades av bröstcancer som hon insåg hur viktig hennes närvaro under behandlingen var. Men hon märkte också hur många bröstcancerdrabbade kvinnor som saknade stöd. Den insikten ledde till att Lena ringde upp Bröstcancerföreningen Victoria i Jönköpings län och sa att hon ville engagera sig för andra drabbade kvinnor. Hon var den första anhöriga som ringde upp och erbjöd sitt stöd på det sättet.

På Akademiska sjukhuset i Uppsala driver Ann-Charlotte Pellettieri rehabilitering med samtal och yoga för cancer-sjuka – en verksamhet som hon startade år 2005 tillsammans med bröstcancerdrabbade Ann Sönnebo, som gick bort ett år senare. Ann-Charlotte infriade sitt löfte om att driva det hela vidare och i dag jobbar ett femtontal personer med verksamheten. Totalt har man tagit emot cirka 1 500 patienter.

Årets bröstvän nomineras av allmänheten. Pristagarna utses av juryn Elisabet Lidbrink, överläkare på Radiumhemmet, Elizabeth Bergsten Nordström, ordförande för Bröstcancerföreningarnas riksorganisation, BRO och Cecilia Wilhelmsson, skådespelerska och Årets bröstvän 2006. (Källa: Roche)

Nyupptäckt inslag i DNA-reparation

En nyupptäckt deltagare vid reparationer av skador på arvs-massan presenteras nu i tidskriften PloS Genetics av två forskare vid Umeå universitet. Det handlar om proteinet Ixr1. Vår arvs massa, som lagras i DNA, skadas hela tiden och måste därför också repareras fortlöpande. DNA-skador som inte genast åtgärdas ger upphov till mutationer, som kan medföra genetiska sjukdomar eller cancer. Det finns speci-ella signalvägar som aktiverar de proteiner som behövs för DNA-reparationen. Dessa signalvägar har liknande upp-byggnad i människor och andra däggdjur som i enklare organismer, till exempel bagerijäst som har använts i den här studien.

I artikeln presenterar Umeåforskarna Olga Tsaponina och Andrei Chabes, båda vid Institutionen för medicinsk kemi och biofysik, i samarbete med forskare vid Stockholms uni-versitet en nyupptäckt del av den signalväg som aktiverar DNA-reparation. Det är proteinet Ixr1 som är nödvändigt för att aktivera tillverkningen av de byggstenar som används vid reparationen.

Det har tidigare visats att de jästceller som saknar Ixr1 är resistent mot cisplatin, som är ett vanligt cellgift för can-cerbehandling. Forskarna försöker nu förstå varför de jäst-celler som saknar Ixr1 och därför har låga koncentrationer av DNA-byggstenar överlever cisplatinbehandlingen bättre. (Källa: Umeå universitet)

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



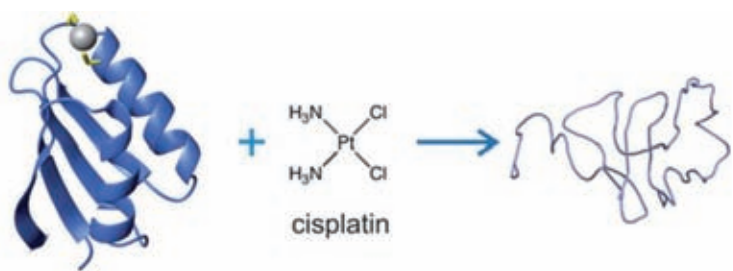
**Everolimus kan övervägas efter svikt på behandling med
tyrosinkinashämmare mot VEGF vid metastatisk njurcancer.¹**

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

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

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


AFINITOR[®]
(everolimus) Tabletter
Byt spår



Därför kan vanligt cellgift inte sköta sitt jobb

Cisplatin används som cellgift mot de allvarligaste cancerformerna. Tyvärr är det ineffektivt och endast en liten mängd av läkemedlet lyckas nå cancercellernas DNA-molekyler och slå sönder dem. Forskare vid Umeå universitet och SLU har nu upptäckt en mekanism som kan förklara varför cellgiftet inte kan sköta sitt jobb.

Forskarna har sedan tidigare undersökt hur koppar transporteras mellan proteiner i cellerna med hjälp av ett särskilt eskortprotein. I cellgiftet cisplatin finns en annan metall – platina – och forskarna bestämde sig därför för att testa om detta läkemedel kunde bindas till eskortproteinet på samma sätt som koppar.

När cisplatin binder till eskortproteinet börjar detta protein långsamt veckas upp. Läkemedlet har då ingen chans att nå fram till cancercellens DNA-molekyler i cellkärnan. Detta leder till resistens och cancercellerna överlever.

Eskortproteinet heter Atox1 och det arbetar inne i cellens cytoplasma med att transportera koppar till membranproteiner i golgiapparaten. Här laddas metallen till de flesta av kroppens proteiner som behöver koppar, till exempel livsviktiga proteiner i andningskedjan och andra proteiner som med hjälp av koppar reglerar järnupptaget i våra celler. Utan koppar skulle vi inte kunna leva, men det är farligt med för mycket koppar eller kopparjoner som inte är bundna till proteiner eftersom det kan skada cellerna och leda till sjukdomar.

För första gången har nu forskarna visat att även cisplatin kan binda till Atox1 i vattenlösning.

– Övriga överraskande nog kan cisplatin binda till eskortproteinet även om en kopparjon redan finns på plats. När detta händer placeras de två metallerna väldigt nära varandra. Det har vi kunnat visa med hjälp av spektroskopiska metoder, berättar Pernilla Wittung-Stafshede, professor i biologisk kemi vid Umeå universitet.

När cisplatin binder till eskortproteinet börjar det långsamt veckas upp och förlorar därefter sin funktionella form. Detta är någonting som bara händer för Atox1. Andra proteiner som forskarna har testat veckas inte upp i närvaro av cisplatin. (Källa: Umeå universitet)

Betydelsen av Erbitux vid kolorektalcancer

En uppdaterad analys av fas III-studien CRYSTALa har publicerats i JCO. I analysen ingick utvärdering av total överlevnad efter KRAS-mutationstatus hos patienter med metastaserande kolorektalcancer.

Tillägget med Erbitux (cetuximab) till standard cytostatika (FOLFIRI) hos patienter med KRAS vildtyp (normalt) tumörer resulterade i en signifikant förbättring av överlevnaden med 3,5 månader, jämfört med enbart FOLFIRI. CRYSTAL är den enda studien som hittills uppvisat en signifikant överlevnadsvinst med målriktad behandling i kombination med gällande standard cytostatika (FOLFIRI) i första linjens behandling av metastaserande kolorektalcancer. (Källa: Merck Serono)

Fördubblad överlevnad med nya arbetssätt och organisation

Nya arbetssätt och en centraliserad organisation av vården har fördubblat överlevnaden i ändtarmscancer. Detta har varit känt länge och ändtarmskirurgin i Västerås har också prisbelönats med Guldkalpellen för sitt sätt att arbeta. Men nu är det också vetenskapligt bevisat att strategin fungerar.

Det är kirurgen Maziar Hosseinali Khani, doktorand vid Centrum för klinisk forskning i Västerås, som i en avhandling påvisat effekterna av Västeråsmodellen inom ändtarmskirurgin.

I fyra delstudier går han igenom såväl arbetsmetoder som organisation kring ändtarmskirurgin och beskriver hur det ena inte kan fungera utan det andra.

När det gäller arbetsmetoder handlar det om att använda bästa sättet att hantera de tumörer som sitter långt ner i ändtarmens främre del, alltså nära vaginan eller prostatan. Utmaningen för kirurgen är att det finns så lite utrymme nära dessa känsliga delar för att kunna skära bort tumören. Och misslyckas man med att få bort all tumörvävnad ökar risken för återfall i cancer. (Källa: LT Västmanland)

Molekylära egenskaper hos tjocktarmscancer indikerar prognosen

Baserat på mängden DNA-metylering kan tumörer i tjock- och ändtarm delas in i tre grupper med olika kliniska och molekylära egenskaper.

En grupp forskare i Umeå har undersökt ett stort antal kolorektala cancer som opererats bort från patienter i Västerbotten. Resultaten visar att kraftig metylering av tumörens DNA indikerar sämre prognos, framför allt i de fall tumören inte uppvisar mikrosatellitinstabilitet, vilket i sig är en markör för god prognos.

Utöver detta visar studierna att mängden immunförsvarsceller av typen T-lymfocyter i och runt tumören är en ännu viktigare indikator på god prognos än mikrosatellitinstabilitet. Den variation av kliniska och molekylära egenskaper som ses i kolorektal cancer tros spegla bakomliggande mekanismer för tumörens uppkomst. Att studera dessa egenskaper bidrar till ökad kunskap om cancer. (Källa: Umeå universitet)



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

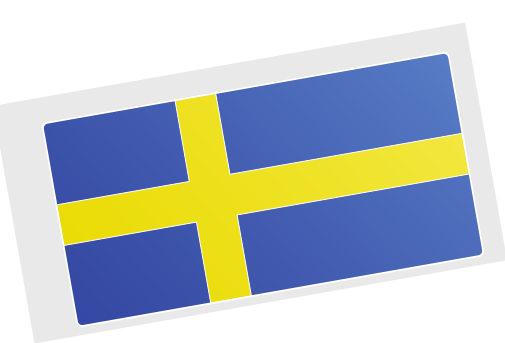
*Skelettkomplikationer kan försämra
livskvaliteten och förkorta överlevnaden,
ge därför dina patienter en skyddande
behandling för skelettet*

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 



Svensk cancervård på efterkälken

Svensk cancersjukvård hamnar på efterkälken jämfört med andra länder i tillgång till effektiv läkemedelsbehandling. Skillnaderna mellan sjukvårdsregionerna är också stora visar studier från analysföretaget IMS Health.

En av studierna beställdes av den brittiska regeringen för att få svar på frågan varför Storbritannien använder läkemedel i relativt låg utsträckning. Studien jämför läkemedelsanvändningen i 14 jämförbara länder. I den sammanlagda rankingen hamnade Sverige på 13:e plats.

Den andra studien togs fram av IMS Health till Belgiens regering och mäter hur 47 nya innovativa läkemedel, bland dem många cancerläkemedel, används i EU-länderna. Av elva Västeuropeiska länder placerar sig Sverige på åttonde plats. En särskild analys av hur dessa 47 läkemedel används i de sex svenska cancerregionerna visar på en anmärkningsvärd ojämlikhet. Det skiljer 50 procent mellan Stockholm som har den högsta användningen och Västra regionen som har den lägsta.

LIF och Cancerfonden har låtit göra en intervjuundersökning bland 14 ledande cancerläkare. Den bild som framträder är att svensk cancervård i dag präglas av brist på resurser och brist på kompetenta cancerläkare, av brister i kvalitetsuppföljning, samt av regionala och socioekonomiska ojämlikheter. De lösningar som cancerläkarna pekar på är tydligare nationell samordning med starkare krav på att nationella riktlinjer följs. Läkarna pekar också på behovet av centralisering av vården av vissa cancersjukdomar

– Satsningen på sex regionala cancercentrum, RCC, är inte tillräckligt för att lösa dagens problem eller bygga för framtiden. Vi måste få en högre ambitionsnivå för svensk cancersjukvård. Annars finns det en uppenbar risk att den goda överlevnadsstatistik inom ett flertal cancerdiagnoser som Sverige hittills kunnat visa kommer att försämrats, säger Anders Blanck, tf vd LIF. (Källa: Läkemedelsindustriföreningen)

Ny markör för prostatacancer upptäckt

En helt ny markör för diagnos av prostatacancer har upptäckts av Uppsalaforskare med hjälp av en unik metod som utvecklats vid institutionen för immunologi, genetik och patologi. Studien, som publicerats i amerikanska vetenskapsakademiens tidskrift Proceedings of the National Academy of Sciences, PNAS, kan leda till säkrare diagnoser och färre onödiga operationer.

– I det begränsade patientmaterial vi undersökt i denna studie tycks denna markör på ett tydligare sätt korrelera med sjukdomens allvarlighet än vad PSA gör, säger Masood Kamali-Moghaddam, forskare i professor Ulf Landegrens forskargrupp vid institutionen för immunologi, genetik och patologi.

En av medförfattarna till den aktuella studien, Gunnar Ronquist, visade redan för 30 år sedan att prostataceller

Operation minskar risken för död i prostatacancer även för lågriskgrupper

En svensk forskargrupp med forskare från bland annat Uppsala universitet har under femton år följt en grupp nordiska patienter med prostatacancer. Fynden i uppföljningen efter 15 år visar bland annat att en operation minskar risken för att dö i prostatacancer även för män med lågrisktumörer. Resultaten publiceras i NEJM.

Forskargruppen har följt svenska, finska och isländska patienter med prostatacancer. 347 män hade randomiserats till operation av prostatakörteln, radikal prostatektomi, medan 348 män inte fick behandling utan övervakades med noggranna kontroller och fick hormonbehandling om sjukdomen fortskred. Männen var i genomsnitt 65 år gamla när de fick sin prostatacancer.

Studien har analyserats vart tredje år och har haft stort nationellt och internationellt genomslag för hur patienter behandlas i dag. Det är den enda randomiserade studien hittills som har visat att operation minskar risken för död i prostatacancer. En majoritet av männen hade en tumör som gick att känna och endast 12 procent av männen hade en prostatacancer som man inte kunde palpera och som endast upptäcktes med PSA.

Efter femton års uppföljning hade 48 procent av männen i den opererade gruppen avlidit och i den andra gruppen 58 procent. Det betyder att man måste operera 15 män för att rädda en man på 15 år. 16 procent dog av sin prostatacancer i gruppen som opererades medan 23 procent dog av sin prostatacancer i vänta och se-gruppen. Risken för spridning av cancer bortom prostatakörtel minskade med 12 procent i den opererade gruppen.

Det var framförallt yngre män som hade nytta av operation. När forskarna analyserade åldersgrupper fann man att män yngre än 65 år hade störst nytta av operation. Där fann man att sju män måste behandlas för att rädda en på 15 års tid. Bland de äldre männen fann man ingen signifikant skillnad mellan den opererade gruppen och vänta och se-gruppen, sannolikt beroende på att de äldre männen har högre risk att dö av andra sjukdomar och det därför skulle behövas en mycket större studie för att kunna påvisa en skillnad.

pumpade ut stora mängder av en liten membranklädd partikel i sädesvätskan och han kallade dessa prostasomer. Det är dessa partiklar som nu stått i centrum för forskarnas intresse. Hypotesen är att de vid cancer i stället för att hamna i sädesvätskan pumpas ut i omkringliggande cancervävnad vid invasiv cancer (tumörvävnad tränger in i normal vävnad) eftersom de utsöndrande cellerna inte längre mynnar i prostatans vanliga utförsgångar. Därmed skulle prostasomer kunna tänkas uppträda i blod vid tumorsjukdomar.

Det har tidigare inte varit möjligt att påvisa prostasomer i blod, men forskarna satte upp en mycket speciell test som kräver att flera olika antikroppar samtidigt känner igen olika proteiner på ytan av prostasomer, och med hjälp av denna kunde de påvisa förhöjda nivåer av prostasomer i blod från patienter med prostatacancer. (Källa: Uppsala universitet)



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

HPV-orsakad "epidemi" av tonsill- och tung- bascancer?

Incidensen av tonsill- och tungbascancer har ökat anmärkningsvärt och successivt de senaste fyrtio åren. Det finns mycket som talar för att denna ökning har samband med en parallell dramatisk ökning av andelen HPV-positiva tumörer. HPV är en mycket stark prognostisk faktor för patienter med tonsill- och tungbascancer och kan komma att få stor betydelse för möjligheten att individualisera behandlingen, skriver här **Eva Munck-Wikland** och **Tina Dalianis**, professorer vid Karolinska institutet, som forskar inom området.

Ar 1970 diagnostiserades 831 fall av huvud-halscancer i Sverige, varav 2,6 procent (22) var tonsillcancer och 1,1 procent (9) tungbascancer. I dag diagnosticerar vi årligen cirka 1 200 fall av huvud-halscancer, varav tonsillcancer utgör 18,0 procent (219) och tungbascancer 5,2 procent (62) (figur 1a, 1b). Från USA, Finland och Norge rapporteras också ökad incidens av tonsillcancer.

NOBELPRIS FÖR HPV-UPPTÄCKT

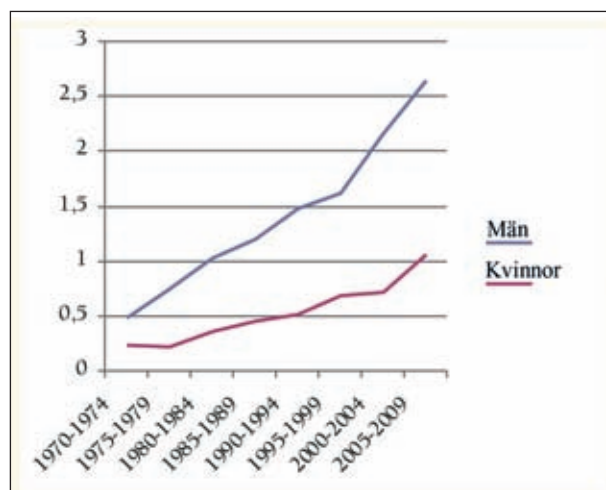
År 2009 fick Harald zur Hausen nobelpriset för upptäckten av sambandet mellan humant papillomvirus (HPV) och cervixcancer. Mindre känt är att hans grupp redan 1985 påtalade att HPV kunde återfinnas också i huvud-halscancer¹. Dock dröjde det till år 2007 innan HPV erkändes av IARC (International Agency for Research on Cancer) som etiologisk riskfaktor till orofaryngeal cancer.

Humant papillomvirus hör till familjen Papillomaviridae vilka kan infektera ett brett spektrum av vertebrater. De är höggradigt artspecifika och sprids således vanligtvis inte över artgränserna. HPV, av vilka det finns över 100 olika typer, kan orsaka såväl benigna som maligna tumörer. HPV1, HPV2 och HPV4 återfinns i hudvårtor medan HPV6 och HPV11 förekommer i laryngeala respektive genitala papillom och kondylom.

Vissa HPV-typer, de onkogen (HPV16, 18, 31, 33 med flera), kan transformera celler och orsaka cancer till exempel i cervix och huvud-halsregionen. Alla HPV har dubbelsträngat cirkulärt DNA och omges av en kapsid på cirka 52–55 nm i diameter². Genomet delas funktionellt i tre delar, den tidiga, den sena och den långa kontrollregionen³. Den tidiga regionens gener E1, E2, E4–E7 är viktiga för HPV:s patogenes och transformerande förmåga, och hos onkogen HPV klassas E6 och E7 som onkgener.

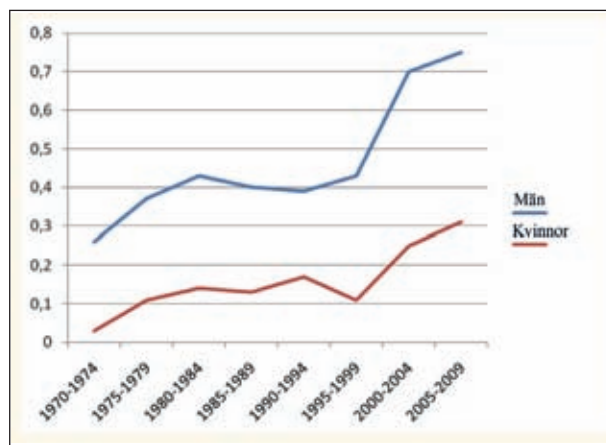
E6 och E7 binder och hämmar därmed de två cellulära tumörsuppressorproteinerna p53:s och pRb:s funktion och samverkar härmed till att förhindra cellens reglering av cellcykeln vilket bidrar till tumörutveckling. Samma interaktioner sker mycket svagare, eller inte alls, vid infektioner med "benigna" HPV-typer. Den sena regionens gener kodar för proteinerna L1 och L2 i viruskapsiden.

INCIDENS TONSILLCANCER 1970-2009



Figur 1a. Incidensökning av tonsillcancer i Sverige från 70-talet fram till år 2009. Incidens per 100 000 invånare åldersstandardiserad till befolkningen år 2000.

INCIDENS TUNGBASCANCER 1970-2009



Figur 1b. Incidensökning av tungbascancer i Sverige från 70-tal till år 2009. Incidens per 100 000 invånare åldersstandardiserad till befolkningen år 2000.

Under vissa förhållanden kan L1-molekylerna bilda tomma viruskapsider, så kallade viruslika partiklar (VLP). Det är dessa VLP som används för preventiva vacciner mot HPV 16⁴.

Det finns olika metoder att detektera HPV-DNA i tumörvävnad. Vi använder HPV-specifik polymeraskedjereaktion (PCR) där första steget är en generell HPV-PCR som ger möjlighet att upptäcka flera HPV-typer.

Därefter analyseras med HPV-typspecifik PCR och/eller sekvensering. Andra metoder är HPV in situ-hybridiserings-teknik som allmänt betraktas som lite mindre känslig. Immunhistokemisk (IHC) analys med antikropp mot p16, "surrogatmarkör" för HPV, är en annan metod som används men den är inte 100 procent korrelerad till närvaro eller funktion av HPV. p16 är ett protein som inhiberar cyklinberoende kinas 4A.

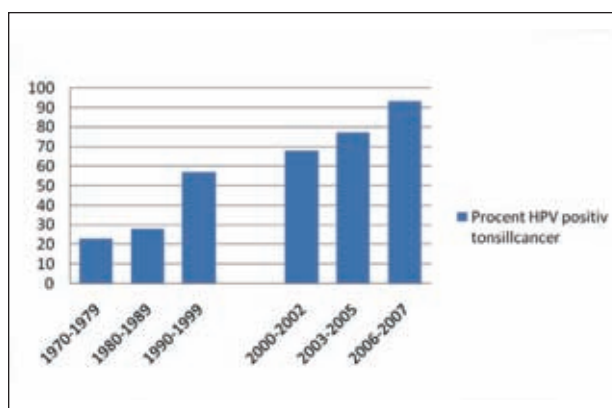
I tumörer med biologiskt aktivt HPV kan E7-proteinet funktionellt inaktivera retinoblastomproteinet (pRb) vilket leder till överuttryck av p16 eftersom pRb normalt förhindrar p16-transkription. Kombinationen av p16 IHC-analys och HPV-PCR har framförts som en bra metod att identifiera för tumören relevant HPV-genes⁵ medan andra framhåller att p16 IHC-positivitet innebär gynnsam prognos oavsett HPV-status⁶.

HPV OCH TONSILL-/TUNGBASCANCER

För att undersöka möjligheten av ett samband mellan HPV och incidensökningen av tonsill-cancer studerades andelen HPV-positiva tumörer i Stockholmsregionen över tid. Vi fann att 23 procent av tonsillcancerbiopsierna var HPV-positiva på 70-talet och att andelen har ökat gradvis till 93 procent 2006-2007 ($p < 0,0001$) (figur 2).

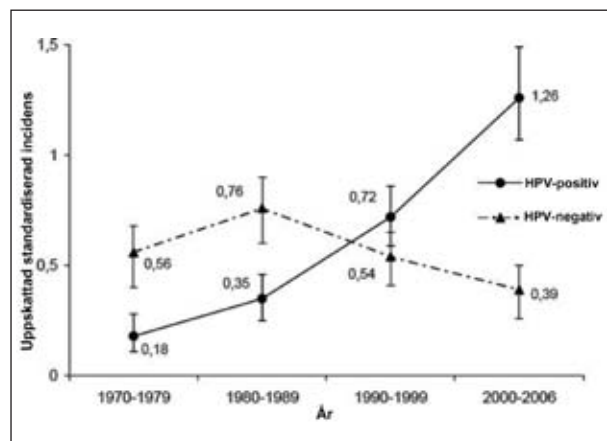
Baserat på dessa data, nationella cancerregistret och cancerregistret i Stockholm har vi gjort en populationsbaserad uppskattning och funnit att HPV-positiv tonsillcancer ökat sju-faldigt under perioden 1970-2006 (figur 3). HPV-negativ tonsillcancer har minskat under samma period sannolikt beroende på minskad tobaksrökning. Dess utveckling följer tendensen för lungcancer med en ökning på 1980-talet och en därefter följande minskning. Rökning och excessiv alkoholkonsumtion har ett väl känt epidemiologiskt samband med huvud-hals-cancer.

PROCENT HPV-POSITIV TONSILLCANCER



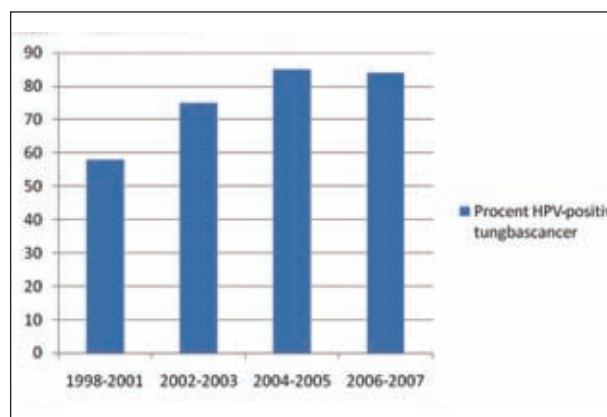
Figur 2. Andelen HPV-positiv tonsillcancer har ökat från 23 procent på 1970-talet till 93 procent 2006-2007.

POPULATIONSBASERAD UPPSKATTNING, HPV-POSITIV RESP HPV-NEGATIV TONSILLCANCER



Figur 3. Uppskattad åldersstandardiserad incidens av HPV-positiv och HPV-negativ tonsillcancer per 100 000 invånare 1970-2006 baserad på incidensdata och HPV-frekvens för tonsillcancer i Stockholmsområdet. Källa: Lindquist et al, Molecular Oncology 2007; 1:350-5. Copyright © 2007, Elsevier.

ANDELEN HPV-POSITIV TUNGBASCANCER



Figur 4. Andelen HPV-positiv tungbascancer har ökat från 58 procent 1998-2001 till 84 procent 2006-2007.

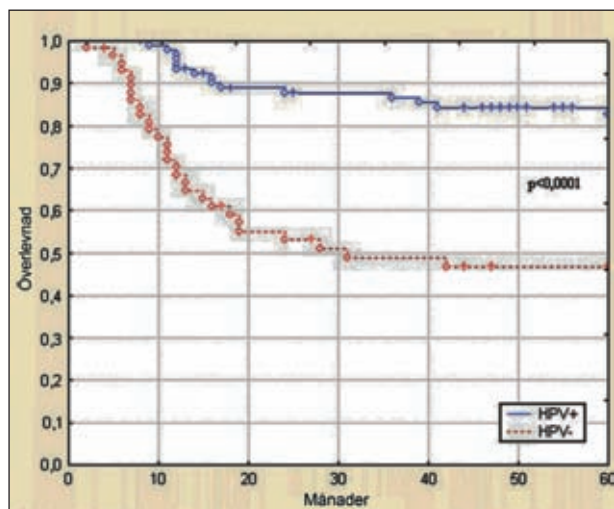
För tungbascancer fann vi en ökning av HPV-positiva tumörer från 58 procent under perioden 1998-2001 till 84 procent under tiden 2006-2008 ($p < 0,05$) (figur 4⁷).

För såväl tonsill- som tungbascancer är HPV16 den absolut dominerande HPV-typen. Dessutom påvisades HPV E6- och/eller E7-mRNA i 94 procent av tumörerna, vilket indikerar att HPV varit aktivt och av etiologisk betydelse för karcinogenesen⁸.

Varför har andelen HPV-positiva tumörer ökat?

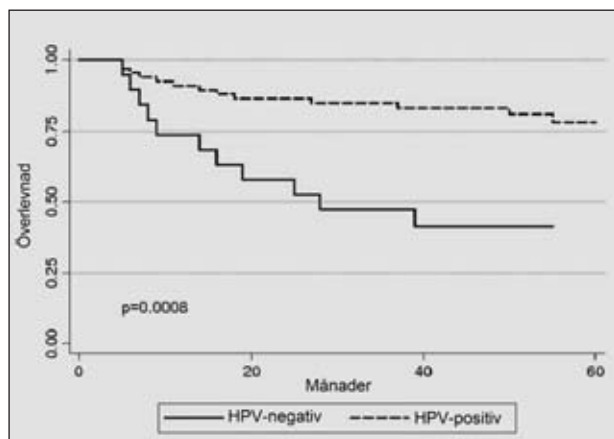
Orsaken är okänd men ändrade sexualvanor är en hypotes som ofta framförts. Eftersom de som nu får tumörer sannolikt infekterades för 20-30 år sedan, bör förändringen vad gäller infektion ha skett redan på 1970-1980-talen. Antalet sexpartner är den viktigaste riskfaktorn för HPV-exposition och flera fallkontrollstudier har rapporterat ökad risk för orofaryngeal cancer hos individer med stort antal sexpartner respektive orals-

SJUKDOMSFRI ÖVERLEVAD, HPV-POSITIV RESP HPV-NEGATIV TONSILLCANCER



Figur 5a. Patienter med HPV-positiv tonsillcancer har bättre sjukdomsfri överlevnad än patienter med HPV-negativ tumör, oberoende av ålder, kön och tumörstadium. Källa: Lindquist et al. Molecular Oncology 2007. Copyright Elsevier.

SJUKDOMSFRI ÖVERLEVAD, HPV-POSITIV RESP HPV-NEGATIV TUNGBASCANCER



Figur 5b. Patienter med HPV-positiv tungbascancer har bättre sjukdomsfri överlevnad än patienter med HPV-negativ tumör, oberoende av ålder, kön och tumörstadium. Källa: Attner et al. Int J Cancer 2010. Copyright John Wiley and Sons.

sexpartner⁹. Risken för orofaryngeal cancer ökar vid fler än fem sexpartner under livstiden och fler än fyra oralsexpartner¹⁰.

Risken för tonsillcancer hos män ökar även med lägre ålder vid sexdebut.

HPV:S BETYDELSE FÖR PROGNOIS

I samtliga studier har vi sett att HPV är en mycket stark gynnsam prognostisk faktor för tonsill- och tungbascancer. Faktum är att förekomst av HPV är viktigare för prognos än stadium, ålder, kön (figur 5a, 5b).

I vår retrospektiva studie av 203 patienter med tonsillcancer där rökvanor fanns noterade för 119 patienter fann vi att samtliga icke-rökare med HPV-positiv tumör levde tumörfria efter två år medan samma siffra för rökande patienter med HPV-positiv tumör var 71 procent och för rökare med HPV-negativ tumör var 34 procent. Samtliga patienter var behandlade med enbart konventionell strålbehandling 64-68 Gy samt halslymfkörtelutrymning om regionala metastaser förelåg vid diagnos (figur 6)⁸.

De senaste åren har behandlingen av huvud-halscancer intensifierats. Tidigare var kirurgi och/eller strålbehandling den vanligaste terapin men tillägg med cytostatika, antingen som induktion eller konkomittant med radioterapi, EGFR-hämmare, hyperfraktionerad strålbehandling och brachyterapi har fått ökad användning. Detta i syfte att bota flera patienter. Problemet är att intensifiering av behandlingen också ger mer biverkningar.

Nu när HPV etablerat sig som mycket stark prognostisk faktor diskuteras möjligheten av att identifiera en grupp patienter med orofaryngeal cancer för vilken den intensifierade behandlingen kan undvaras till gagn för i första hand patienterna som slipper biverkningar men även för samhället, eftersom behandlingen ofta är kostsam. Med reduktion av biverkningar kan fler patienter också återgå i arbete efter tumörbehandling. Patienter med HPV-positiv tonsillcancer är i genomsnitt tio år yngre (55 år) än patienter med HPV-negativ cancer (65 år) varför även denna aspekt har betydelse för samhällsekonomi.

Att icke-rökare med HPV-positiv cancer har gynnsam prognos har visats i flera undersökningar. Att storökare med HPV-negativ cancer har sämst prognos och med största sannolikhet behöver intensifierad behandling (om de klarar den) råder ingen tvivel om.

Problemet är att den stora gruppen patienter har HPV-positiv tumör och är rökare och här har vi i dag ingen säker

SJUKDOMSFRI ÖVERLEVAD, HPV-POSITIV RESP HPV-NEGATIV TONSILLCANCER

	HPV-positiv		HPV-negativ	
	icke rökare	rökare	icke rökare	rökare
antal patienter	n=12	n=42	n=3	n=62
sjukdomsfri överlevnad	100 %	71 %		34 %

Figur 6. Sjukdomsfri överlevnad, minst två års uppföljning. Patienterna hade behandlats med enbart konventionell strålbehandling 64 Gy och operation med halslymfkörtelutrymning om det fanns kända lymfkörtelmetastaser vid diagnos.

metod att säga om den enskilde patienten hör till den gynnsamma prognosgruppen eller inte.

Här behövs identifiering av fler pålitliga prediktiva, prognostiska markörer och prospektiva randomiserade studier.

Varför har HPV-positiv tonsill- och tungbascancer bättre prognos?

En teori är att HPV-positiva tumörer har degraderad men inte eller sällan muterad p53 vilket möjliggör ett intakt apoptotiskt svar vid strålbehandling.

En annan förklaring är immunologisk. Spanos och medarbetare har visat att HPV-positiva transformerade cellinjer från människa och mus var mer strål- och cisplatinresistenta än HPV-negativa celler. Men, in vivo är HPV-positiva tumörer mer känsliga för behandling än HPV-negativa tumörer.

Cisplatin in vivo eliminerade HPV-positiva tumörer men inte HPV-negativa. Varken strålbehandling eller cisplatin kunde kurerat immun-inkompetenta möss, men genom att transferera vildtyp immunologiska celler till immun-inkompetenta möss återställdes HPV-positiv tumörelimination/-eradikering av cisplatinterapi.

Slutsatsen var att strålning och cisplatin behöver, eller inducerar, ett immunsvaret som förbättrar eliminationen av HPV-positiva tumörer. Närvaro av virala onkoproteiner i cellen (E6, E7) kan trigga ett HPV-specifikt immunsvaret¹.

PREVENTIV VACCINATION

Preventiv vaccination mot HPV skulle ha införts 2010 för 10-12 åriga flickor. Vaccinerna har olika bredd. Cavarix och Gardasil riktar mot HPV16 och 18 medan Gardasil även riktar mot HPV 6 och 11. Även om bägge vaccinerna visat sig ge över 90 procent prevention av prekursorlesioner i cervix hos kvinnor som vaccinerats före HPV-exponering, är de mindre effektiva i en grupp utan kontroll av HPV-status där även sexuellt aktiva kvinnor ingick².

Hos patienter som uppvisade serokonversion sjönk titrarna dramatiskt inom två år från vaccination och fortsatte sjunka i långsammare takt därefter. Någon effektiv antikroppstiter har inte definierats för någondera av vaccinerna och inga studier har genomförts med dokumenterad HPV-exposition efter vaccination.

Vaccinationens primära syfte är att minska risken för cervixcancer men möjligheten att genom vaccination även av pojkar också minska incidensen orofaryngeal och annan HPV-relaterad cancer har framhållits. Även om vaccinerna har visat sig effektiva mot genitala mukosala lesioner hos kvinnor och det systemiska humoral immunsvaret förefaller viktigt så är det ändå möjligt att vaccinet effektivitet kan variera beroende på anatomisk lokalisering av infektionen³. Osäkerhet råder också om hur kostnadseffektiv en sådan insats är⁴. Vår uppfattning är att det är viktigt att följa upp detta och inte utesluta möjligheten att framöver HPV-vaccinera både flickor och pojkar.

REFERENSER

1. Loning T, Ikenberg H, Becker J et al. Analysis of oral papillomas, leukoplakias, and invasive carcinomas for human papillomavirus type related DNA. *J Invest Dermatol* 84:417-420, 1985.
2. Syrjanen SM and Syrjanen KJ. New concepts on the role of human papillomavirus in cell cycle regulation. *Ann Med* 31: 175-187 (1999).
3. Howley PM. Papillomaviridae: the viruses and their replication. In: Fields BN, editor. *Fields virology*, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publ;1996. p 947-978.
4. Villa LL, Costa RL, Petta CA et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16 and 18) L1 virus-like particles vaccine in young women: a randomised double-blind placebocontrolled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol*. 6: 271-278, 2005.
5. Smeets SJ, Hesselink AT, Speel E-J M et al. A novel algorithm for reliable detection of human papillomavirus in paraffin embedded head and neck cancer specimen. *Int J Cancer* 121: 2465-2472, 2007.
6. Lewis JS, Thorstad WL, Chernock RD et al. P16 positive oropharyngeal squamous cell carcinoma: An entity with a favorable prognosis regardless of HPV status. *Am J Surg Pathol* 34: 1088-1096, 2010.
7. Attner P, Du J, Näsman A et al. The role of human papillomavirus in the increased incidence of base of tongue cancer. *Int J Cancer* 126:2879-2884, 2010.
8. Lindquist D, Romanitan M, Hammarstedt L et al. Human papillomavirus is a favourable prognostic factor in tonsillar cancer and its oncogenic role is supported by the expression of E6 and E7. *Mol Oncol*. 1(3):350-355, 2007.
9. D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R et al. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *NEJM* 356:1944-1956, 2007.
10. Heck JE, Berthiller J, Vaccarella S et al. Sexual behaviours and the risk of head and neck cancers: a pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology (INHANCE) consortium. *Int J Epidemiol* 39:166181, 2010.
11. Spanos W et al Immune Response During Therapy With Cisplatin or Radiation for Human Papillomavirus-related head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head and Neck Surg* 2009; 135(11):1137-1146.
12. Julius JM, Ramondeta L, Tipton KA et al. Clinical perspectives on the role of the human papillomavirus vaccine in the prevention of cancer. *Pharmacotherapy* 31:280-297, 2011.
13. Gillison ML *Cancer Supplement* 113:3036-3046, 2008.
14. Kim JJ Goldie SJ Cost effectiveness analysis of including boys in a human papillomavirus vaccination programme in the United States *BMJ (Clinical research ed)* 2009. 339:b3884

EVA MUNCK-WIKLAND, PROFESSOR OCH ÖVERLÄKARE, ÖRON-, NÄS- OCH HALSKLINIKEN, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, EVA.MUNCK-AFROSENSCHOLD-WIKLAND@KAROLINSKA.SE



TINA DALIANIS, PROFESSOR, INSTITUTIONEN FÖR ONKOLOGI-PATOLOGI, KAROLINSKA INSTITUTET, TINA.DALIANIS@KI.SE






Votrient[®]
pazopanib

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 mukositis/stomatit¹
- 🕒 Votrient bibehåller patientens hälsorelaterade livskvalité¹

Votrient (pazopanib) Rx, F, 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 110201. För fullständig information beträffande dosering, kontraindikationer, biverkningar, försiktighet och pris 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

Experter samlades kring första linjens behandling av KML

För inte särskilt länge sedan var det inget stort problem för läkare att välja behandling för patienter med kronisk myeloisk leukemi (KML). Det fanns nämligen ytterst få alternativ. Tack vare senare års snabba utveckling på läkemedelsfronten har valfriheten ökat betydligt. På den nordiska konferensen "The Evolution of Front-Line Therapy in CML" i april diskuterade några av Europas ledande hematologer dessa frågor inför de väntade nya europeiska riktlinjerna nästa år.

– Andra generationens TKI-läkemedel är i alla avseenden mer kraftfulla, fastslog Franz Grüber från Universitetssjukhuset i norska Tromsø.

Varje år får omkring 100 svenskar diagnosen kronisk myeloisk leukemi. Från att ha varit en sjukdom som förr ovillkorligen snabbt ledde till döden är KML i dag en behandlingsbar cancersjukdom. Tack vare de effektiva läkemedel, tyrosinkinashämmare (TKI), som började användas för cirka tio år sedan är femårsöverlevnaden nu mellan 80 och 90 procent, beroende på ålder vid insjuknandet. Ju yngre patienten är vid diagnostillfället, desto bättre prognos.

MÅNGA BEHANDLINGSMÖJLIGHETER

De stora och snabba framgångarna på behandlingsfronten kan till största delen tillskrivas den första tyrosinkinashämmaren Glivec (imatinib), som effektivt blockerar förökningen av de vita blodkropparna. I dag behandlas i princip alla KML-patienter med TKI-preparat med mycket goda resultat.

Men även det som är bra kan bli bättre och för några år sedan kom efterföljaren Tasigna (nilotinib), den andra generationens TKI ut på marknaden. Färskare resultat från en tvåårig uppföljning av studien ENESTnd, där 846 nydiagnostiserade KML-patienter från 35 länder ingår, visar att de som behandlades med nilotinib snabbare uppnådde så kallad MMR (major molecular response), ett vedertaget mått på utfallet av sjukdomen, och att de dessutom fick färre biverkningar.

Hittills har nilotinib varit ett andrahandsval, men från och med i år har nilotinib blivit godkänt som första linjens behandling vid KML.





Professor Nicholas Cross från Southampton efterlyste en europeisk standardisering av molekyllära mätmetoder i klinisk praxis (ovan vänster).

Johan Richter, ordförande i Svenska KML-gruppen, anser att den senaste tvåårsuppföljningen av ENESTnd-studien visar mycket bra resultat (nedan vänster).

Höjdpunkten på konferensen var den livliga estraddebatten mellan professor Saglio och professor Baccarani, som diskuterade för- och nackdelar med nya generationens TKI-läkemedel. Båda deklarerade att de var villiga att gå över till nya TKI:er som första linjens behandling (ovan).



Professor Giuseppe Saglio från Universitetet i Turin, Italien, som är en ledande auktoritet på KML-området, förespråkar en offensiv behandlingstaktik (ovan höger).

– Vi har ännu inte tagit ställning i Danmark till vilken behandling vi ska välja i första hand, men nilotinib tycks vara effektivt vid mutationer, sade Jesper Stentoft från Universitetssjukhuset i Århus, Danmark (nedan höger)





Italienarna Giuseppe Saglio, Universitetet i Turin och Michele Baccarani, Universitetet i Bologna, var det stora dragplåstret på konferensen.

Med sammanlagt tre olika TKI-preparat på marknaden, det tredje är dasatinab, finns det plötsligt många olika behandlingsmöjligheter vid KML. Det är självklart mycket bra för patienterna, men läkarna ställs nu inför nya frågor. När ska man välja det ena preparatet framför det andra? Ska man våga välja ett nytt, mycket lovande läkemedel eller hellre fortsätta med något som är välkänt och beprövat?

NAMNKUNNIGA HEMATOLOGER

I början av april samlades flera av Europas mest namnkunniga hematologer på Steningevik utanför Märsta för att diskutera dessa frågor i väntan på nya europeiska riktlinjer som väntas komma nästa år. En av höjdpunkterna på konferensen "The Evolution of front-line therapy in CML" var en estraddebatt mellan två av de främsta auktoriteterna på området: Giuseppe Saglio, professor vid universitetet i Turin, och Michele Baccarani, professor vid universitetet i Bologna.

Före debatten höll Giuseppe Saglio en föreläsning som kretsade kring huvudfrågan om huruvida MMR är ett tillförlitligt mått på att behandlingen lyckats och om det är relevant när patienten uppnår MMR.

– Vi har sett att ju snabbare patienter uppnår MMR desto mer stabil är sjukdomsprocessen. Dessa patienter tycks också ha en klart mindre risk att utveckla livshotande blastkriser. Målet med behandlingen ska alltid vara att komma till en "safe haven" så fort som möjligt och att sträva efter att uppnå CMR (komplett molekyllär respons).

– Nilotinib som har visat sig leda till både snabbare MMR och CMR än imatinib tycks vara bra för alla typer av riskpatienter, sade professor Saglio, som länge förespråkade en mer offensiv behandlingstaktik och anser att den nya generatio-

nens TKI-preparat är överlägsna eftersom de ger både snabbare och djupare effekt.

Detta höll Franz Gruber från Tromsø i Norge med om. Han arbetar bland annat med att ta fram nya molekyllära mätmetoder för att upptäcka läkemedelsresistens vid KML.

– Den nya generationens läkemedel är i alla avseenden mer kraftfulla och tycks även ge en minskad risk för att utveckla resistens, sade han och tillade att man nu har tagit fram sex olika kvantitativa mätmetoder.

Professor Nicholas Cross från universitetet i Southampton redogjorde för vikten av standardisering och kalibrering av molekyllära mätmetoder vid kliniska prövningar.

– Vi är på väg mot standardisering men är inte där än. I dag har alltför många laboratorier helt olika rutiner vilket gör det svårt att jämföra resultat internationellt. Varje land borde ha ett referenslaboratorium. Vi behöver komma överens om en gemensam måttstock och gemensamma definitioner och detta arbetar vi just nu med i nätverket EUTOS (european treatment outcome study), sade han, och gav en eloge till Sverige som hittills är det enda land i Europa som har ett fungerande KML-register.

Professor Michele Baccarani passade på att lite skämtsamt ställa den provocativa frågan:

– Vad tjänar patienterna på standardisering? Blir de friskare?

– Ja, bättre kliniska data är alltid till gagn för patienten, svarade professor Cross raskt.

NILOTINIB ÖKAR LIVSKVALITET

Därefter inledde Jesper Stentoft, överläkare vid Århus Universitetssjukhus i Danmark, de fortsatta diskussionerna om klinisk praxis.

– I Danmark har vi ännu inte bestämt oss för att gå över till andra generationens TKI, vi anser att vi än så länge vet för lite om långtidseffekter. Det känns fortfarande lite som "hit hard and run" att byta till en ny och kraftfullare behandling. Men vi har klinisk erfarenhet av att nilotinib är effektivt vid mutationer, en 51-årig kvinna med en ovanlig mutation blev bra vid behandling med nilotinib, förklarade han.

När Giuseppe Saglio på nytt intog talarstolen lutade han sig mot resultaten i ENESTnd-studien och fastslog återigen att behandling med nilotinib inte bara leder till högre överlevnadssiffror utan även till en bättre överlevnad, det vill säga högre livskvalitet hos patienterna tack vare färre biverkningar.

– Patienterna fick mer sällan anemi, medan förhöjd blodsockernivå tycks vara något vanligare jämfört med imatinib. Den allra största fördelen med nilotinib är dock att denna behandling minskar risken för blastkriser.

Hur man ska anpassa nya europeiska riktlinjer till den andra generationens TKI-läkemedel och hur dessa ska integreras i första linjens behandling var ämnet när professor Michele Baccarani intog podiet.

– Vi hoppas kunna vara klara med nya riktlinjer i början av 2012, men det är mycket viktigt att komma ihåg att riktlinjer och rekommendationer inte riktigt är samma sak. Andra generationens TKI har precis blivit godkända för första linjens behandling och uppföljningstiden är än så länge kort, sade han.

– Det finns en rädsla för oförutsedda biverkningar men så var också fallet när imatinib lanserades för tio år sedan. Att definiera responskriterier är svårt, men tidpunkten för att uppnå MMR är förstås en mycket viktig milstolpe vid bedömningen.

– De data vi har tillgång till i dag pekar mot att man bör välja nilotinib om man misstänker att patientens prognos inte är optimal.

Professor Baccarani råder dock till vaksamhet och noggrann uppföljning.

– Den första tiden efter diagnos är avgörande för den fortsatta utvecklingen, sade professor Baccarani och tillade att det än så länge inte finns tillräcklig kunskap om eventuell resistens och att det är för tidigt att säga något om långsiktig överlevnad.

FLER ALTERNATIV PATIENTFÖRDEL

Trots vissa förbehåll och efter lite inbördes vänskapligt gnabb deklarerade de båda italienska professorerna tydligt var de står i frågan om de i dagsläget är redo att gå över till andra generationens TKI i sin kliniska praxis.

– Vi är redo och villiga att byta, blev svaret.

Båda poängterade också att den allra största fördelen med senare års utveckling på läkemedelsfronten är att patienterna inte längre är beroende av en enda typ av behandling utan nu har tillgång till tre olika.

– Vi ska fokusera på CMR (complete molecular response) nu och hitta vägen till bot. Målet är att KML ska vara en utrotad sjukdom om några år, förklarade Michele Baccarani sängsvisst.

Överläkare Johan Richter vid Skånes universitetssjukhus i Lund, som är ordförande i Svenska KML-gruppen, följde diskussionerna med stort intresse.

– Vi befinner oss i en osäker tid där ingen vet vad som ska vara förstahandsval vid behandling av KML. Av naturliga skäl saknar vi långtidsdata men den senaste tvåårsuppföljningen visade ju lovande resultat för nilotinib. Vår förhoppning är att man med hjälp av de nya TKI:erna ska kunna erbjuda tidsbegränsad behandling i framtiden, det vill säga bot, åtminstone för en del av patienterna.

– För patienterna är det mycket fördelaktigt om vi kan välja bland flera olika preparat, inte minst med tanke på biverkningar och resistens.

Johan Richter tillägger att den svenska KLM-gruppen avser att revidera de nuvarande nationella riktlinjerna när också Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket godkännt de nya TKI:erna för behandling vid nydiagnostiserad KML.

– De nya europeiska riktlinjerna, som förstås är den viktigaste ledstjärnan, kommer tidigast först nästa år, men det är inget vi nödvändigtvis behöver vänta på i Sverige.

EVELYN PESIKAN, FOTO: MICKE LUNDSTRÖM



Nplate® (romiplostim)

Höjer och upprätthåller trombocytvärdet¹⁻³
- med en subkutan injektion per vecka

Nplate® är indicerat för vuxna patienter med kronisk primär ITP* som genomgått splenektomi och är refraktära mot andra behandlingar³



Nplate® är subventionerat och ingår i
högkostnadsskyddet⁴

Nplate® kan övervägas som andra
linjens behandling för vuxna,
icke-splenektomerade patienter hos
vilka kirurgisk behandling är kontra-
indicerad³

Nplate® (romiplostim) Rx B02BX04

Indikationer: Nplate är indicerat för vuxna patienter med kronisk primär immunologisk trombocytopeni (ITP) som har genomgått splenektomi och som är refraktära mot andra behandlingar (t.ex. kortikosteroider, immunglobuliner). Nplate kan övervägas som andra linjens behandling för vuxna, icke-splenektomerade patienter hos vilka kirurgisk behandling är kontraindicerad. 250 och 500 µg pulver till injektionsvätska, lösning. Ingår i läkemedelsförmånen. För fullständig information vid förskrivning, varningar, produktresumé och aktuella priser se www.fass.se. Datum för översyn av produktresumén: november 2010.

AMGEN

Amgen AB, Gustav III:s Boulevard 54, 169 27 Solna 08-695 11 00

1. Kuter DJ et al. Lancet 2008;371:395-403.
2. Bussell JB et al. Blood 2009;113:2161-2171.
3. Nplate® produktresumé, Amgen november 2010, www.fass.se
4. Beslut från Tandvårds- och Läkemedelsförmånsverket (TLV) 2010-10-04, www.tlv.se

*Immunologisk Trombocytopeni

Nplate®
romiplostim

Raised Counts. Sustained Results.
Fewer Worries.

CANNABINOIDRECEPTORER mål för tumörselektiv terapi

Ett mycket stort antal experimentella studier har undersökt möjligheten att manipulera endocannabinoidsystemet vid olika typer av cancersjukdomar. De flesta maligniteter som studerats har ett högre uttryck av cannabinoidreceptorer på cancercellerna än på motsvarande normala celler. På institutionen för laboratoriemedicin, Karolinska universitetssjukhuset har professor **Birgitta Sanders** forskargrupp funnit att cannabinoider inducerar celldöd i mantelcellslymfom och hämmar tumörtillväxt, vilket indikerar att cannabinoidreceptorer skulle kunna utgöra lämpliga mål för tumörselektiv terapi vid mantelcellslymfom.

Mantelcellslymfom (MCL) är ett B-cellslymfom som karaktäriseras av en specifik gentranslokation, t(11;14), vilken leder till ett överuttryck av cyklin D1 och en störd cellcykelreglering¹.

MCL drabbar cirka 150 patienter per år i Sverige. Medelålder vid insjuknande är cirka 65 år. Sjukdomen är vanligen spridd vid diagnostillfället och har ofta ett aggressivt förlopp. Även om stora behandlingsframsteg har skett är MCL i princip en obotbar sjukdom, särskilt för patienter äldre än 65 år som inte kan erbjudas högdosbehandling och stamcellstransplantation².

Det finns därför ett stort behov av ökad kunskap om sjukdomspatogenes och nya terapeutiska strategier.

CANNABINOIDRECEPTOR TYP 1 OCH 2

För att nå ökad kunskap om patogenesen vid MCL jämförde vi genuttrycket i MCL med icke-malign lymfatisk vävnad med hjälp av genexpressionsprofilering. Bland de många gener som var högt uttryckta i MCL identifierades den G-pro-

teinkopplade receptorn, cannabinoidreceptor typ 1³. Denna receptor beskrevs år 1990 i hjärnvävnad och fick sitt namn eftersom den specifikt aktiveras av delta-9-tetrahydrocannabinol (THC), den aktiva substansen i hampaväxten, *Cannabis sativa*⁴.

Cannabinoidreceptor typ 1 (CB1) är lokaliserad på kromosom 6q14-q15. Den är den högst uttryckta G-proteinkopplade receptorn i CNS men finns även perifert. I nervsystemet är CB1 lokaliserad till presynaptiska nervterminaler och är involverad i reglering av bland annat kroppstemperatur, metabolism, aptit och smärta.

Cannabinoidreceptor typ 2 (CB2), lokaliserad på kromosom 1p36.11, klonades år 1993 från den myeloiska cellinjen HL60⁵. CB2 finns i de flesta leukocyter med högst uttryck i B-lymfocyter följt av NK-celler, monocyter, neutrofila granulocyter, CD8-positiva T-celler och CD4-positiva T-celler.

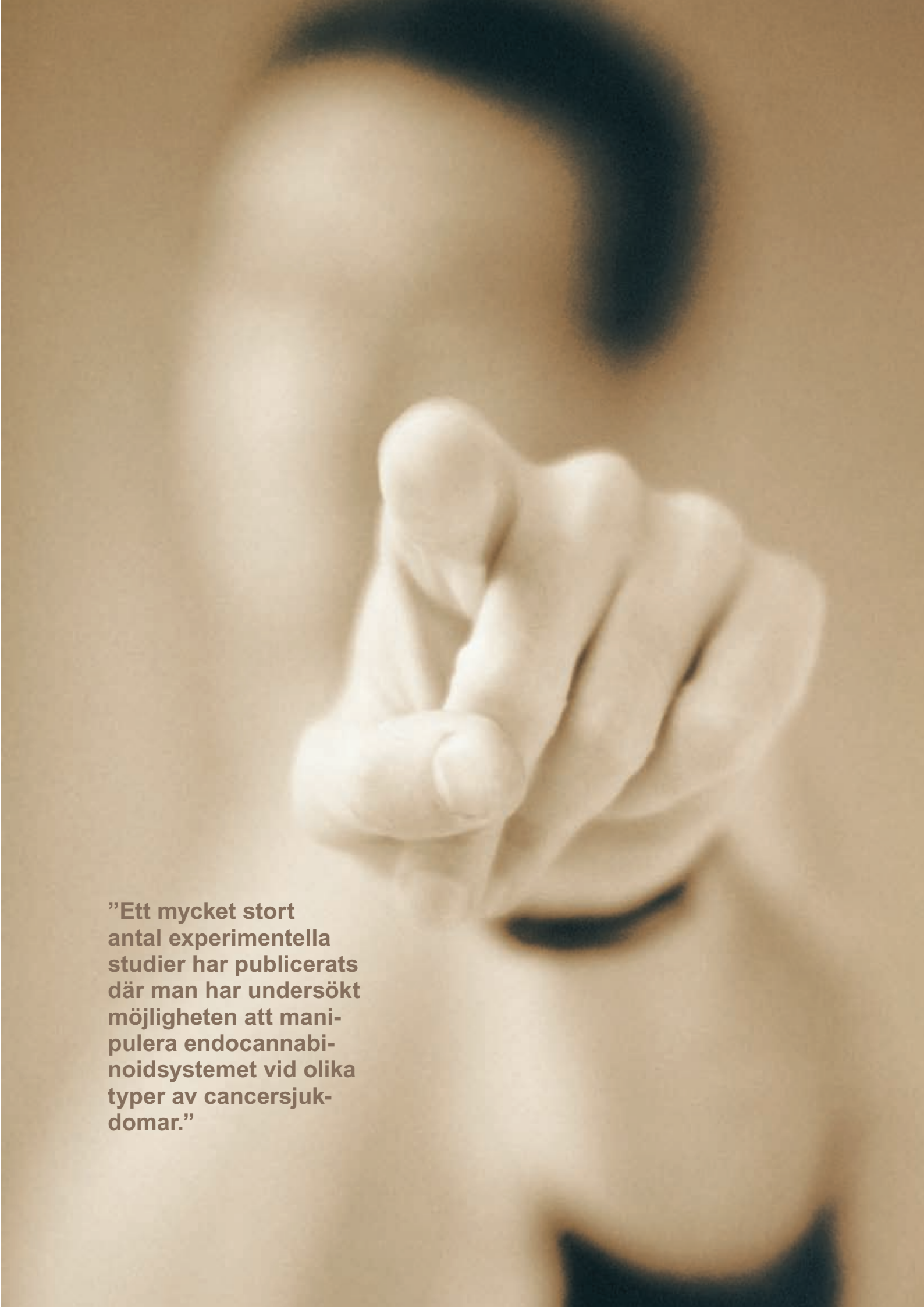
CB1 och CB2 är klassiska G-proteinkopplade receptorer. De är kopplade till heterotrimeriska inhibitoriska G-prote-

iner. De aktiveras av kroppsegna substanser, så kallade endocannabinoider. Endocannabinoider är arakidonsyremetaboliter och är således, liksom prostaglandiner, lipidmediatorer. De bildas on demand i vävnad som CNS, mjälte, uterus och hud. I lymfatisk vävnad produceras de bland annat av makrofager och mastceller.

De två mest studerade endocannabinoiderna är anandamid och 2-arakidonoylglycerol. De är inte helt specifika för CB1 och CB2 utan kan även aktivera GPR-55, en receptor som har föreslagits vara "den tredje cannabinoidreceptorn" och jonkanalen TPRV1. Såväl anandamid som 2-arakidonoylglycerol kan också utgöra substrat för cyklooxygenas-2 (COX-2) och för lipoxygenaser.

ENDOCANNABINOIDSYSTEMET

Cannabinoidreceptorerna, endocannabinoiderna och de enzym som syntetiserar och metaboliserar endocannabinoiderna ingår i det så kallade endocannabinoidsystemet (tabell 1). Ett fungerande endocannabinoidsystem har beskrivits hos



"Ett mycket stort antal experimentella studier har publicerats där man har undersökt möjligheten att manipulera endocannabinoidsystemet vid olika typer av cancersjukdomar."

KOMPONENTER I ENDOCANNABINOIDSYSTEMET

Förkortning	Namn	Funktion
CB1	cannabinoidreceptor typ 1	G-proteinkopplad receptor
CB2	cannabinoidreceptor typ 2	G-proteinkopplad receptor
NAPE-PLD	N-acylfosfatidyletanolamin fosfolipas D	enzym, syntetiserar endocannabinoider
FAAH	fettsyreamidhydrolas (fatty acid amide hydrolase)	metaboliserar endocannabinoider
MAGL	monoglyceridlipas	metaboliserar 2-AG
AEA	anandamid (arakidonoyletanolamid)	endocannabinoid, CB1, CB2 agonist
2-AG	2-arakidonoylglycerol	endocannabinoid, CB1, CB2 agonist

Tabell 1. Cannabinoidreceptorerna, endocannabinoiderna och de enzym som syntetiserar och metaboliserar endocannabinoiderna ingår i det så kallade endocannabinoidsystemet.

såväl ryggradslösa djur (till exempel sjö-pungen, *Ciona intestinalis*) som hos fis-kar och däggdjur och är starkt konser-verat genom evolutionen vilket talar för att endocannabinoidsystemet har vik-tiga biologiska funktioner.

Förutom de neurala effekter som nämnts ovan reglerar CB1 till exempel kardiovaskulär och gastrointestinal funktion samt reproduktion. CB2 regle-rar immunfunktioner som cellmigre-ring, humoral immunitet, cytokinpro-duktion och har generellt sett en anti-inflammatorisk funktion⁶.

Redan år 1975 beskrev Munson och medarbetare att THC kunde bromsa lungcancer i en djurmodell. Under de se-naste 15 åren har ett mycket stort antal experimentella studier publicerats där man har undersökt möjligheten att ma-nipulera endocannabinoidsystemet vid olika typer av cancersjukdomar som bröstcancer, prostatacancer, glioblastom,

gastrointestinal cancer och hematologis-ka maligniteter⁷.

Bakgrunden till detta är att de flesta maligniteter som studerats har ett högre uttryck av cannabinoidreceptorer på can-cercellerna än på motsvarande normala celler.

Cannabinoidreceptorerna skulle där-för kunna utgöra lämpliga mål för tu-mörselektiv terapi. I dessa studier har man använt sig av växtcannabinoider, (förutom av THC också av andra växt-cannabinoider från hampa, till exempel cannabinol och cannabidiol), av endo-cannabinoider eller av olika syntetiska cannabinoider som verkar agonistiskt el-ler antagonistiskt på CB1 och/eller CB2 (tabell 2).

En annan approach är att inhibera de enzym som metaboliserar endocannabi-noider, till exempel FAAH och på så vis öka nivåerna av endocannabinoider i tu-mörvävnaden. I de flesta experimentella

system har cannabinoiderna en antine-oplastisk effekt genom att inducera apo-ptos och cellcykelarrest selektivt i tu-mörcellerna eller inhibera angiogenes el-ler metastasering. Höga doser cannabi-noider har dock i några studier i stället stimulerat tumörtillväxt genom att transaktivera EGF-receptorn eller genom att hämma immunsvaret mot tumören.

CB1 OCH CB2 INDUCERAR CELLDÖD

I våra studier av MCL fann vi att endo-gena och syntetiska cannabinoider indu-cerade celldöd selektivt i CB1- och CB2-uttryckande MCL-cellinjer och primära MCL-celler, medan cellinjer, som sak-nade CB1, och normala lymfocyter, som uttrycker lägre nivåer av CB2 och som saknar uttryck av CB1, överlevde⁸.

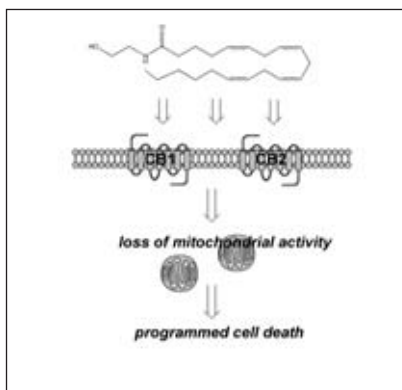
Genom att använda specifika antago-nister för CB1 (SR141716A) och CB2 (SR144528) kunde vi visa att såväl CB1 som CB2 krävdes för att inducera p38

EXEMPEL PÅ SUBSTANSER SOM VERKAR PÅ CANNABINOIDRECEPTORER

Substans	Effekt	Specificitet
anandamid	endogen agonist	CB1, CB2, TRPV1, GPR55
2-arakidonoylglycerol, 2-AG	endogen agonist	CB1, CB2, GPR55
delta- $\square$ 9-tetrahydrocannabinol, THC	växtcannabinoid, agonist	CB1, CB2, GPR55
metanandamid	syntetisk agonist	CB1, (CB2)
WIN55,212-2	syntetisk agonist	CB1, CB2
SR141716A, (Acomplia)	syntetisk antagonist	CB1
SR144528	syntetisk antagonist	CB2

Tabell 2. Cannabinoidreceptorerna skulle kunna utgöra lämpliga mål för tumörselektiv terapi.

CANNABINOIDSIGNALERING TILL APOPTOS I MCL



Figur 1. Anandamid (överst i figuren) binder till cannabinoidreceptor typ 1 och typ 2 (CB1, CB2). Signaleringen leder till depolarisering av mitokondriemembran och celldöd. Källa: Agata Wasik, PhD, post-doc i Birgitta Sanders grupp.

MAPK-aktivering, de novo ceramidsyntes och signalering till apoptos (figur 1)⁹.

Genom att transplantera humana MCL-celler till immundefekta möss kunde vi undersöka hur cannabinoider påverkar tumörtillväxt. I dessa försök användes metanandamid, en stabil analog till endocannabinoiden anandamid vilken inte kan brytas ned av enzymet FAAH. I dessa in vivo-försök fann vi att tumörer som behandlades med metanandamid växte långsammare än tumörer som var obehandlade.

Vi kunde visa att detta berodde på minskad celledelning, snarare än ökad apoptos¹⁰.

Vi har också undersökt om andra typer av B-cellslymfom uttrycker CB1 och CB2. Vår hypotes var att de flesta andra lymfom skulle ha låga nivåer av receptorer eftersom man inte hade rapporterat dem som överuttryckta i de genexpressionsstudier som utförts under 2000-talet. I stället fann vi höga mRNA-nivåer av CB1 och CB2 i vissa småcelliga lymfocytära lymfom, follikulära lymfom och diffusa storcelliga B-cellslymfom¹⁰.

Färgning för CB1 i vävnad visade att såväl lymfomceller som andra celler, till exempel endotel uttryckte CB1. Till skillnad från hos MCL varierade uttrycket av såväl CB1 som CB2 inom de andra lymfomtyperna och detta skulle kunna vara en förklaring till att dessa gener inte beskrivits som högt uttryckta

i studier där man undersökt skillnader mellan enskilda lymfomtyper och normala lymfocyter.

En annan forskargrupp har nyligen visat likartade fynd vad avser CB2-uttryck i diffusa storcelliga B-cellslymfom¹¹.

CB2 PÅVERKAR PROLIFERATION

Varför uttrycker MCL receptorer som inducerar celldöd eller minskar celledelningsförmåga, det vill säga receptorer som snarast har tumorsuppressorliknande egenskaper?

Kanske kan man förstå detta bättre om man antar att lymfomcellerna har vissa egenskaper gemensamt med normala B-lymfocyter. Andra forskargrupper har visat att uttrycket av CB2 förändras under den humana B-cellsdifferentieringen och är högst hos naiva B-celler och minnes-B-celler⁶.

Eftersom vi har kunnat visa att lymfom som representerar dessa differentieringsstadier kan ha högst varierande uttryck av CB2 kan man dra slutsatsen att CB2-nivåerna i lymfom inte direkt avspeglar cellernas differentieringsstadium. Däremot vet man att CB2-mRNA-nivåer ökar som svar på CD40-medierad aktivering in vitro.

B-celler kan proliferera som svar på immunglobulinreceptor-crosslinking eller CD40-aktivering in vitro. Denna proliferation kan ytterligare stimuleras av CB2-specifika syntetiska cannabinoider. I normala B-lymfocyter kan således CB2 fungera som en co-receptor vid B-cellsaktivering. CB2 är också viktigt för celladhesion och cellmigration. Nyligen har en amerikansk forskargrupp visat att omogna B-lymfocyter uttrycker CB2 och att CB2 var nödvändigt för att hålla kvar dessa omogna prekursor-B-lymfocyter i benmärgen.

CB2 var också viktigt för normal B-cellsutveckling¹².

Dessa studier visar således att CB2 påverkar normala B-cellers proliferation, adhesion och utmognad. Signalering via CB2, inducerat av endocannabinoider som produceras av celler i mikromiljön, har därför en immunmodulerande funktion. CB2 finns högt uttryckt i MCL och andra B-cellslymfom men till skillnad från normala lymfocyter uttrycker lymfomcellerna också ofta CB1.

Hur CB1 regleras i B-cellslymfom är ännu okänt men i normala och maligna

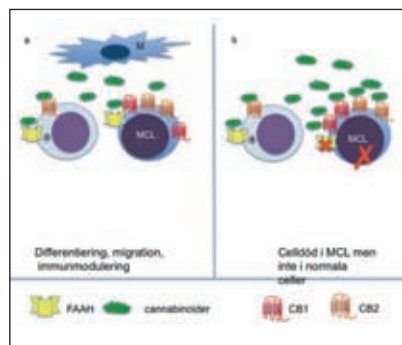
CB2-positiva T-lymfocyter kan endocannabinoider uppreglera CB1. Detta sker genom att endocannabinoiderna, via CB2, uppreglerar IL-4-produktion, STAT6-signalering och transkription av CB1-genen. I T-celler är högt uttryck av CB1 således en konsekvens av CB2-aktivering.

I B-cellslymfom har vi kunnat visa en positiv korrelation mellan CB1- och CB2-mRNA-nivåer¹⁰. Detta kan tala för att CB2 påverkar uttrycket av CB1 i maligna B-celler på samma sätt som i T-celler. Cannabinoidreceptoruttrycket i lymfom styrs således sannolikt av cellernas differentieringsstadium, immunologiska stimuli, till exempel via CD40 samt av endocannabinoidnivåer och cytokiner i mikromiljön.

TIO GÅNGER ÖKAD KONCENTRATION

I normal vävnad är anandamidkoncentrationen cirka 50 nM och kan öka till cirka 150-200 nM i cancervävnad. Dessa nivåer är för låga för att inducera celldöd (figur 2) men kan påverka migrering och adhesion av normala celler och kanske också av lymfomceller (figur 2). Våra studier visar att cirka tio gånger högre

CANNABINOIDER INDUCERAR CELLDÖD SELEKTIVT I MCL



Figur 2. a) I normalvävnaden produceras endogena cannabinoider av makrofager (M). Dessa verkar på normala lymfocyter (B) som uttrycker CB2. Endocannabinoiderna påverkar differentiering, migration och immunsvaret. Nivåerna är för låga för att inducera celldöd i MCL. Endocannabinoiderna bryts ned av enzymer som FAAH.

b) Syntetiska, stabila cannabinoider kan inte brytas ned av FAAH. Dessa kan därför nå höga koncentrationer och inducerar då celldöd selektivt i MCL men inte i normala B-lymfocyter som har låga nivåer av CB2 och saknar CB1. En alternativ väg att nå höga cannabinoidkoncentrationer i vävnaden är att farmakologiskt blockera enzymet FAAH.

koncentrationer av endocannabinoider krävs för att bromsa celledelning och inducera apoptos i de maligna cellerna (figur 2).

I en förenklad förklaringsmodell skulle det kunna vara så att de nivåer av endocannabinoider som finns i vävnaden är suboptimala för att verka tumörsuppressivt. Därför skulle behandling med stabila cannabinoidreceptoragonister, vilka inte bryts ned av cancercellerna, eller inhibition av de enzym som metaboliserar endocannabinoider kunna utgöra en framtida terapeutisk möjlighet i lymfombehandling.

”Genom att transplantera humana MCL-cellinjer till immundefekta möss kunde vi undersöka hur cannabinoider påverkar tumörtillväxt.”

REFERENSER

1. Perez-Galan, P., M. Dreyling, and A. Wiestner, Mantle cell lymphoma: biology, pathogenesis, and the molecular basis of treatment in the genomic era. *Blood*, 2011. 117(1): p. 26-38.
2. Geisler, C.H., et al., Long-term progression-free survival of mantle cell lymphoma after intensive front-line immunochemotherapy with in vivo-purged stem cell rescue: a nonrandomized phase 2 multicenter study by the Nordic Lymphoma Group. *Blood*, 2008. 112(7): p. 2687-93.
3. Islam, T.C., et al., High level of cannabinoid receptor 1, absence of regulator of G protein signalling 13 and differential expression of Cyclin D1 in mantle cell lymphoma. *Leukemia*, 2003. 17(9): p. 1880-90.
4. Matsuda, L.A., et al., Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature*, 1990. 346(6284): p. 561-4.
5. Munro, S., K.L. Thomas, and M. Abu-Shaar, Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature*, 1993. 365(6441): p. 61-5.
6. Cabral, G.A. and L. Griffin-Thomas, Emerging role of the cannabinoid receptor CB2 in immune regulation: therapeutic prospects for neuroinflammation. *Expert reviews in molecular medicine*, 2009. 11: p. e3.
7. Flygare, J. and B. Sander, The endocannabinoid system in cancer-Potential therapeutic target? *Semin Cancer Biol*, 2007.
8. Flygare, J., et al., Cannabinoid receptor ligands mediate growth inhibition and cell death in mantle cell lymphoma. *FEBS Lett*, 2005. 579(30): p. 6885-9.
9. Gustafsson, K., et al., Cannabinoid receptor-mediated apoptosis induced by R(+)-methanandamide and Win55,212-2 is associated with ceramide accumulation and p38 activation in mantle cell lymphoma. *Mol Pharmacol*, 2006. 70(5): p. 1612-20.
10. Gustafsson, K., et al., Expression of cannabinoid receptors type 1 and type 2 in non-Hodgkin lymphoma: growth inhibition by receptor activation. *Int J Cancer*, 2008. 123(5): p. 1025-33.
11. Rayman, N., et al., The expression of the peripheral cannabinoid receptor CB2 has no effect on clinical outcome in diffuse large B-cell lymphomas. *European journal of haematology*, 2011.
12. Pereira, J.P., et al., Cannabinoid receptor 2 mediates the retention of immature B cells in bone marrow sinusoids. *Nat Immunol*, 2009. 10(4): p. 403-11.

BIRGITTA SANDER, PROFESSOR, AVDELNINGEN FÖR PATOLOGI, INSTITUTIONEN FÖR LABORATORIEMEDICIN, KAROLINSKA INSTITUTET OCH KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, HUDDINGE, BIRGITTA.SANDER@KI.SE



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



Nivestim™, ett **nytt** dagligt G-CSF

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



Unik
lågviktsdos
12 ME!
(120 µg)

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

Nivestim™ har dessutom fördelar som¹:

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

nivestim
filgrastim

Skyddar patienter under deras resa

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

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

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



De nya behandlingsteknikerna inom extern strålterapi, med tomoterapi i frontlinjen, gör att patienterna kan få en mer individuellt anpassad strålbehandling. Här skriver sjukhusfysiker Kristoffer Petersson, Medicinsk strålningsfysik, Lund, om intensitetsmodulerad strålterapi (IMRT), särskilt tomoterapi, en modern datortomografiliknande maskin som kontinuerligt bestrålar patienten medan denne förflyttas genom strålfältet. **Kristoffer Petersson**, som forskat kring tomoterapi, tar här upp fördelar och nackdelar med tekniken.



TOMOTERAPI

– en modern intensitetsmodulerad strålterapiform

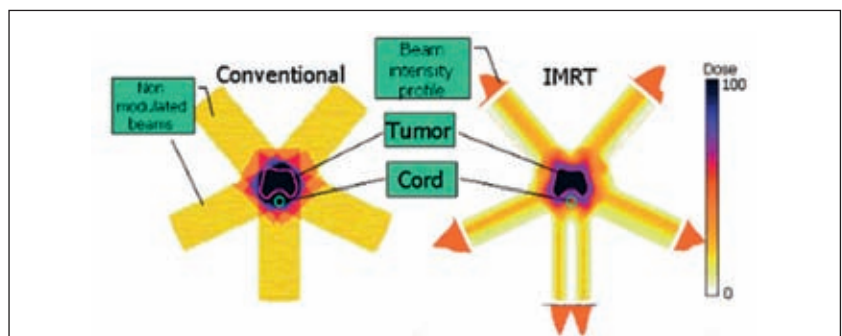
Under det senaste årtiondet har intensitetsmodulerad strålterapi (IMRT) utvecklats till att bli en allt mer frekvent använd behandlingsmodalitet på strålbehandlingskliniker runt om i Sverige. IMRT bygger på idéer som publicerades 1982 av Anders Brahme och medförfattare¹.

Fördelen med IMRT är att man kan få stråldosfördelningar där högdosområdet är utformat så att det undviker ett eller flera riskorgan. På så sätt kan man få bra täckning av sitt målområde (tumören) samtidigt som man håller dosen låg till det riskorgan som målområdet

helt eller delvis omsluter. Ett exempel på ett sådant fall är vid bestrålning av tumörer i huvud-halsområdet där målområdet delvis kan omsluta ryggmärgen.

Denna typ av stråldosfördelning kan fås genom att man vid IMRT modulerar intensiteten från varje strålbehandlingsfält (ofta 5–9 till antalet) till skillnad från traditionell strålterapi (CRT, conformal radio therapy) där man behandlar med fält som har en jämn intensitet (figur 1). Moduleringen av intensiteten fås genom att fälten byggs upp av en mängd små subfält formade av en multiblads kollimator (MLC).

”Tomoterapimaskinen är konstruerad på ett sätt som möjliggör behandling av stora volymer utan att man behöver skarva ihop flera fält.”



Figur 1. En illustration över stråldosfördelningen som kan fås med intensitetsmodulerad strålterapi (IMRT) för ett fiktivt huvud-halsfall. Högra delen av bilden beskriver hur man med hjälp av att modulera intensiteten från de infallande fälten kan ge en hög dos till tumören samtidigt som man sparar ryggmärgen som denna delvis omsluter. Till vänster i bilden ser vi att detta inte är möjligt vid konventionell behandling med fält som inte är modulerade.

Källa: Radiological Sciences Dept., University of California.

IMAT – EN VIDAREUTVECKLING

De senaste åren har en vidareutveckling av IMRT blivit tillgänglig. Denna kallas för IMAT som står för "intensity modulated arc therapy" eller intensitetsmodulerad bågterapi. Denna teknik är en form av rotationsterapi som kan leverera liknande stråldosfördelningar som IMRT men med den skillnaden att behandlingen kan ges snabbare.

Det finns olika typer av IMAT och en av dessa bygger på idéer presenterade av Karl Otto 2008². Genom att rotera behandlingshuvudet ett varv runt patienten samtidigt som man kontinuerligt bestrålar patienten och modulerar intensiteten med hjälp av en standard MLC får man en snabbare form av IMRT.

Ottos idéer bygger på att man använder samma typ av strålbehandlingsmaskiner för att leverera IMAT som använts vid traditionell IMRT (dessa är dock något modifierade för att kunna leverera denna teknik). Industrin implementerade tekniken fort och redan samma år kunde den första patienten behandlas med denna typ av behandling.

Tomoterapi är en annan typ av IMAT som presenterades av Thomas R. Mackie redan 1993³. Terapiformen bygger på att behandlingen levereras genom att strålhuvudet roterar runt och kontinuerligt bestrålar patienten samtidigt som patienten med hjälp av britsen förflyttas genom strålfältet. Strålfältet levereras således enligt en spiralförmad bana på ett liknande sätt som bilder tas vid en datortomografiundersökning (CT-undersökning).

Mackie konstaterade att en ringformad strålbehandlingsmaskin (liknande en datortomograf) skulle vara bättre lämpad för IMRT-behandlingar än konventionellt utformade strålbehandlingsmaskiner och han grundade ett företag (TomoTherapy Incorporated, WI, USA) som sedan 2002 har levererat sådan utrustning för klinisk drift⁴.

FÖRDELAR MED TOMOTERAPI

Den stora fördelen med tomoterapi är den stora graden av moduleringsgraden fås tack vare de multipla rotationerna runt patienten samt maskinens speciella MLC. MLC:n är binär det vill säga blybladen som används för att forma subfälten är antingen öppna eller stäng-

da. Bladen kan öppnas och stängas väldigt fort (ungefär 0,02 s) vilket möjliggör modulering av behandlingen i varje vinkel av varje rotation.

Denna stora grad av modulering gör att väldigt konforma dosplaner kan skapas, dosplaner där högdosområdet väl följer det som definierats som målområde och sedan avtar snabbt med avståndet från detta vilket gör att stråldosen kan hållas låg till riskorgan.

Tomoterapimaskinen är konstruerad på ett sätt som möjliggör behandling av stora volymer utan att man behöver skarva ihop flera fält. Skarvar medför stora osäkerheter i behandlingen och resulterar ofta i stora över- och underdoseringar i skarvarna vilket i förlängningen kan leda till komplikationer för patienten.

Konstruktionen medför att tomoterapi är speciellt lämpat för behandlingar som är svåra att genomföra på ett bra sätt med en konventionell strålbehandlingsmaskin. Exempel på fall som lämpar sig väl för tomoterapibehandling är skalpbestrålning och bestrålning av multipla metastaser. Ett annat exempel är kraniospinal bestrålning.

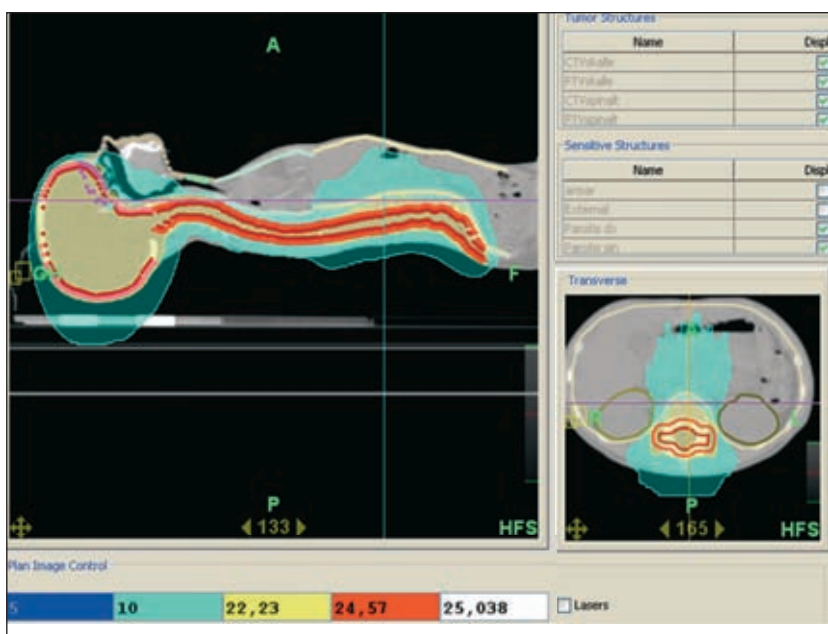
Vid kraniospinal bestrålning ska hjärnan och ryggmärgen få en jämn bestrålning samtidigt som dosen ska mi-

nimeras till de många riskorgan som finns i närheten. För att behandla dessa långa behandlingsvolymen på en konventionell maskin behandlas hjärnan med två sidofält som sedan skarvas ihop med ett eller ett par fält bakifrån (beroende på patientens längd) som bestrålar ryggmärgen.

Denna teknik innebär att man får ett flertal skarvar med tillhörande osäkerheter och att man får en stråldosgradient över ryggraden med en hög dos över den bakre delen av ryggraden och en betydligt lägre dos till den främre. En sådan bestrålning ökar risken för strålningsinducerad skolios, man får dessutom en dosgradient över målområdet som inte är önskvärd ur tumörkontrollsynpunkt.

TOMOTERAPI SKARVLÖS

Vid en kraniospinal bestrålning med tomoterapi ges denna utan skarvar, man får även en jämn bestrålning av målområdet och av ryggraden (figur 2). Vid denna bestrålning får man dock ett dosbad över större delen av patienten det vill säga en stor volym av patienten bestrålas med låg dos. Ett sådant dosbad fås egentligen vid all form av rotationsterapi och konsekvenserna av detta är svåra att förutse.



Figur 2. Stråldosfördelning i sagittalt och transversalt snitt för ett barn som får en kraniospinal bestrålning med tomoterapi. Behandlingen ska ge en dos av 23,4 Gy på 13 fraktioner. Den gula dosnivån motsvarar 95 procent av 23,4 Gy och den blåa nivån 10 Gy. Bilden ska illustrera hur man med tomoterapi kan ge en jämn dos över målområdet och hela kotpelaren samtidigt som man håller dosen nere till känsliga riskorgan och slipper osäkra fältskarvar.



Tomoterapimaskinen på Skånes universitetssjukhus i Lund.

Det är framförallt en möjlig ökad risk för strålningssinducerad cancer vid ett sådant dosbad som gör att tekniken kan ifrågasättas och då speciellt för bestrålning av barn.

En annan fördel kopplad till tomoterapi är möjligheten till IGRT (image-guided radiotherapy) det vill säga att man kan ta röntgenbilder av hur patienten är upplagd för att på så sätt säkerställa att denna är positionerad som planerat för behandlingen.

Konventionella strålbehandlingsmaskiner har ofta extrautrustning för detta i form av ett röntgenrör och en tillhörande bildplatta. Vid tomoterapibehandling nyttjas samma linjäraccelerator vid bildtagning som vid behandling men med mycket lägre intensitet och med minskad energi (från 6 MV till 3,5 MV).

Tomoterapimaskinen fungerar i bildtagningsläget i princip som en datortomograf vilket resulterar i bilder av hög

kvalitet, som möjliggör en väldigt noggrann positionering av patienten vid behandlingen. Bilderna som tas kan också användas för att följa hur patienten förändras under behandlingens gång, exempelvis om patienten går upp eller ner i vikt, om det finns en tumörregression eller om riskorgan har flyttat sig. Den effekt sådana förändringar har på hur den planerade dosplanen verkligen levereras till patienten kan beräknas och vid stora avvikelser kan åtgärder vidtas.

Detta kallas då för adaptiv strålterapi⁵.

AUTOMATISKA BACKUP-PLANER

Som med allt annat finns det även nackdelar med tomoterapi. I Lund har vi en tomoterapimaskin (hittills den enda i Skandinavien) och flertalet konventionella strålbehandlingsmaskiner av typen Elekta Synergy (Elekta AB, Stockholm, Sverige). Tomoterapimaskinen skiljer sig väldigt i konstruktionen från de andra

strålbehandlingsmaskinerna vilket innebär att vi får stora problem då denna måste servas eller om den går sönder.

Det normala förfarandet då vi inte kan behandla på en av de konventionella maskinerna är att flytta patienterna till en av systemmaskinerna. Dessa är så likvärdiga att flytten inte påverkar behandlingen av patienten. Tyvärr är detta inte möjligt för patienter som behandlas med tomoterapimaskinen.

Det är önskvärt att ha backup-planer för dessa patienter, planer som speglar tomoterapiplanen och som kan ges på en av de andra maskinerna. På så sätt kan man säkerställa att det inte blir uppehåll i patientens behandling om den någon dag inte kan behandlas med tomoterapimaskinen. Upphåll i behandlingen kan vara väldigt negativt ur tumörkontrollsynpunkt⁶.

Att skapa backup-planer för dessa patienter är tids- och resurskrävande, spe-

ciellt då dessa behandlingar ofta är väldigt komplicerade vilket gör att de tar lång tid att planera. En annan nackdel är att dessa backup-planer kan skilja sig mycket från de föreskrivna tomoterapiplanerna.

För att underlätta skapandet av backup-planer har det svenska företaget Raysearch Laboratories AB (Stockholm, Sverige) på begäran av TomoTherapy Inc. skapat ett program som kallas SharePlan. Med SharePlan kan backup-planer skapas automatiskt genom en konvertering av tomoterapiplaner till IMRT-planer som kan ges med en konventionell strålbehandlingsmaskin och som dessutom är så lika originalplanerna som möjligt.

Mycket av min forskning har gått ut på att hjälpa till vid utvecklingen av SharePlan, kontrollera så att det fungerar som det är tänkt och ta fram metoder för hur man kan implementera programmet kliniskt. Arbetet har bland annat inneburit kontroller av planerna som skapas, att dessa kan levereras korrekt och att de håller en hög kvalitet, jämförbar med IMRT-planer som skapas i det konventionella systemet^{7,8}.

SharePlan har visat sig vara nödvändig för att vi ska kunna säkerställa att de patienter vi vill behandla med tomoterapi ska få en högkvalitativ behandling.

SNABBARE POSITIONERING

Ett annat problem med tomoterapi är att behandlingen tar relativt lång tid. Jämför man de behandlingstider vi har för tomoterapibehandlingar i Lund, där medianvärdet ligger på 8 minuter, så är det snabbare än våra normala IMRT-behandlingar, som ligger på 10–15 minuter, men klart långsammare än den andra typen av IMAT, som har behandlingstider på 2–3 minuter.

Det som också tar tid vid tomoterapibehandling är bildtagningen. Bildtagning, utvärdering av patientens position enligt de tagna bilderna och justering av denna sker normalt inför varje behandlingstillfälle och tar ungefär lika lång tid som själva behandlingen. Om man kunde snabba upp positioneringen av patienten skulle man kunna spara in mycket av den tid som läggs på varje patient vid en tomoterapibehandling.

I Lund finns det utrustning för att snabba upp denna positionering. Utrust-

ningen heter Sentinel och produceras av det svenska företaget C-RAD AB (Uppsala, Sverige). Sentinel läser av patientens ytstruktur genom att svepa en laser över denna. Detta möjliggör en positionering av patienten på under en minut.

”De nya behandlingsteknikerna gör att vi kan ge patienter en mer individuellt anpassad strålbehandling än vad som tidigare var möjligt.”

Priset man får betala är självklart en sämre noggrannhet i positioneringen av patienten men resultat från en utvärdering vi gjort av utrustningen visar att den ligger inom de marginaler som tillämpas för behandling med tomoterapi. Efter utvärderingen infördes ett kliniskt protokoll vid tomoterapibehandling i Lund, enligt vilket Sentinel ska användas i kombination med det inbyggda bildtagningssystemet för att säkerställa noggrannheten i positioneringen samt för att snabba upp positioneringen vid de flesta behandlingstillfällena.

Preliminära resultat visar att införandet av protokollet medför en sådan tidsvinst att antalet patienter som kan behandlas med tomoterapi ökar med omkring 50 procent. Dessutom kan man bespara patienterna en del av den oönskade stråldos som fås vid bildtagningen.

PRIORITERING AV PATIENTER

Vi har enbart tillgång till en tomoterapiplaner och denna kan bara behandla ett begränsat antal patienter per dag. Det är därför viktigt att veta vilka patientgrupper som framförallt gynnas av tomoterapibehandling och därmed bör prioriteras till sådan. Det är väl känt att de specialfall som nämnts ovan gynnas av tomoterapibehandling, men hur man bör prioritera mellan andra större patientgrupper är inte helt självklart.

För att kunna skapa en prioriteringsordning till tomoterapibehandling genomförde vi en studie i Lund där tio läkare individuellt fick jämföra och bedöma tomoterapi, IMRT och CRT-planer för 23 fall uppdelade i fem patientkategorier. Det sammanlagda resultatet vi-

sade som väntat att tomoterapiplanerna bedömdes vara något bättre än IMRT-planerna och mycket bättre än CRT-planerna.

Det som var lite mer oväntat var hur små skillnaderna mellan teknikerna be-

dömdes vara för vissa patientkategorier. För bestrålning av patienter med tumörer i thoraxregionen och patienter med intrakraniella tumörer var skillnaden mellan tomoterapiplanerna och IMRT-planerna väldigt små och för vissa av dessa fall bedömdes även CRT-planerna vara likvärdiga med tomoterapiplanerna.

Anledningen var att för dessa fall påverkar den longitudinella penumbran som fås vid tomoterapibehandling negativt. Den longitudinella penumbran fås av att en fast kollimatorbredd används för hela behandlingen. Detta innebär att strålfältets utbredning i longitudinell ledd är fast vilket gör att bestrålningen av patienten påbörjas så många cm (1, 2,5 eller 5 cm) kraniellt om målområdet som den fasta kollimatorbredden är satt till och att bestrålningen inte avslutas helt förrän lika många cm kaudalt om målområdet.

Detta kan få konsekvenser om ett riskorgan ligger precis kraniellt eller kaudalt om målområdet vilket fallet var för vissa av de intrakraniella bestrålningarna. För några av thoraxfallen användes den största inställning på kollimatorbredden (5 cm) vilket gav en onödigt hög dos till hjärta, lever och lunga.

UPPGRADERING SNART TILLGÄNGLIG

Denna penumbraeffekt är ytterligare en svaghet med tomoterapibehandling, en svaghet som TomoTherapy Inc. är väl medveten om och en uppgradering av maskinen är snart tillgänglig. Uppgraderingen innebär att kollimatorbredden kan ändras dynamiskt under behandlingens gång vilket bland annat gör att kollimatoren öppnar precis när mål-

området börjar och stänger när det slutar, på så sätt tas den longitudinella penumbran effektivt bort².

Sammanfattningsvis kan man säga att de nya behandlingsteknikerna gör att vi kan ge patienter en mer individuellt anpassad strålbehandling än vad som tidigare var möjligt. I frontlinjen av de nya teknikerna står tomoterapi. En teknik med många goda egenskaper men som också medför nya utmaningar och problem att lösa.

REFERENSER

1. A. Brahme, J. E. Roos and I. Lax, "Solution of an integral equation encountered in rotation therapy," *Phys Med Biol* 27, 1221-1229 (1982).

2. K. Otto, "Volumetric modulated arc therapy: IMRT in a single gantry arc," *Med Phys* 35, 310-317 (2008).

3. T. R. Mackie, T. Holmes, S. Swerdloff, P. Reckwerdt, J. O. Deasy, J. Yang, B. Paliwal and T. Kinsella, "Tomotherapy: a new concept for the delivery of dynamic conformal radiotherapy," *Med Phys* 20, 1709-1719 (1993).

4. T. R. Mackie, "History of tomotherapy," *Phys Med Biol* 51, R427-453 (2006).

5. C. R. Ramsey, K. M. Langen, P. A. Kupelian, D. D. Scaperroth, S. L. Meeks, S. L. Mahan and R. M. Seibert, "A technique for adaptive image-guided helical tomotherapy for lung cancer," *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 64, 1237-1244 (2006).

6. "The Royal College of Radiologists. The timely delivery of radical radiotherapy: standards and guidelines for the management of unscheduled treatment interruptions, Third edition, 2008," London: The Royal College of Radiologists (2008).

7. K. Petersson, H. Benedek, C. Ceberg, P. Engström and T. Knöös, "Evaluation of SharePlan - A comparison with IMRT plans generated with Oncentra MasterPlan," *Radiother Oncol* 92, s68 - s69 (2009).

8. K. Petersson, C. Ceberg, P. Engström and T. Knöös, "Beam commissioning and measurements validating the beam model in a new TPS that converts helical tomotherapy plans to step-and-shoot IMRT plans," *Med Phys* 38, 40-46 (2011).

9. F. Sterzing, M. Uhl, H. Hauswald, K. Schubert, G. Sroka-Perez, Y. Chen, W. Lu, R. Mackie, J. Debus, K. Herfarth and G. Oliveira, "Dynamic jaws and dynamic couch in helical tomotherapy," *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 76, 1266-1273 (2010).

KRISTOFFER PETERSSON, DOKTORAND, MEDICINSK STRÅLNINGSFYSIK, LUND
KRISTOFFER.PETERSSON@MED.LU.SE



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 cyklofosamid plus antracykliner 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 iaktas 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 kemoterapi påbörjas. 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
ADDRESS SE-112 76 Stockholm
TELEFON +46 8 697 20 00
FAX +46 8 697 23 30
www.sobi.com

Tack vare den pågående utvecklingen av transplantationstekniker kan allogen stamcells- transplantation erbjudas allt fler och allt äldre patienter. Men allogen stamcellstransplantation är helt avhängig tillgången till friska frivilliga donatorer av stamceller och för att kontinuerligt utvärdera säkerheten är det viktigt att följa upp dessa donatorer, skriver här överläkare **Hans Hägglund**, Hematologiskt centrum, Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge.

Allogen blodstamcellstransplantation (allo-SCT), det vill säga transplantation av blodstamceller från besläktade (vanligtvis ett HLA-matchat syskon) eller obesläktade donatorer vid hematologiska maligniteter och andra blodsjukdomar, är sedan många år klinisk rutin.

I Sverige utförs i dag cirka 200 transplantationer årligen vid sex olika transplantationscenter. Indikationerna för allo-SCT har förändrats över tid. Kronisk lymfatisk leukemi (KLL) var tidigare en ovanlig indikation men är i dag en relativt vanlig indikation för transplantation. Ett annat exempel är kronisk myeloisk leukemi (KML) där förhållandet är det omvända. De vanligaste transplantationsindikationerna i dag är akut myeloisk leukemi, lymfom och myelodysplastiskt syndrom (MDS).

Antalet allo-SCT ökar årligen, vilket innebär att behovet av donatorer ökar. Under den senaste tioårsperioden har donatorernas karaktäristika och teknikerna för donation förändrats och ytterligare utveckling är att förvänta. Förändringarna är en konsekvens av bland annat nya transplantations-tekniker och nya läkemedel.

Ny teknik, som så kallad konditionering med lägre intensitet (reduced intensity conditioning; RIC), medför att fler äldre och sjukare patienter kan genomgå allo-SCT. När äldre patienter transplanteras medför det att syskondonatorerna också blir äldre.

Eftersom flera studier under 90-talet visade fördelar för vuxna patienter vid perifer blodstamcellstransplantation jämfört med benmärgstransplantation vid maligna sjukdomar används i dag framförallt perifera blodstamceller. Det har lett till förändringar i donationstekniken som innebär att majoriteten av dagens donatorer stimuleras med granulocytkolonis-timerande faktor (G-CSF) med efterföljande skörd av blodstamceller från perifert blod, till skillnad från tidigare teknik då benmärg skördades utan föregående G-CSF-behandling.

Nya läkemedel, framför allt biosimilars, används nu för att

mobilisera stamceller. Det här är exempel på förändringar som dagens och framtidens donatorer är en del av. Efterfrågan på blodstamceller kan komma att öka även vid andra indikationer än blodsjukdomar, till exempel vävnadsskador. Det innebär att behovet av donatorer i framtiden sannolikt kommer att öka ytterligare.

REGISTRERING AV KOMPLIKATIONER

Kunskap om kort- och långtidseffekter efter stamcells-donation är viktig för att kontinuerligt förbättra säkerheten för donatorerna och för fortsatt tillgång på donatorer. Dagens kunskap om komplikationer vid stamcellsdonation kommer framför allt från internationella register (i dag finns cirka 17 miljoner frivilliga donatorer i världens olika register) som innehåller enbart obesläktade givare.

Dessa innehåller framför allt information om komplikationer som uppstår tidigt efter donationen. Majoriteten av dessa kan betraktas som av mild till moderat svårighetsgrad. Information angående allvarliga komplikationer är begränsade särskilt när det gäller barn och äldre donatorer, donatorer med komorbiditet och donatorer som donerar vid upprepade tillfällen.

Vad gäller långtidskomplikationer finns begränsade data såväl för syskon som för obesläktade donatorer. Socialstyrelsen kom 2008 ut med en författning angående celler och vävnader (SOSF 2008:22). Den utgår från ett EU-direktiv publicerat 2004 (EC2004/23/EG). Direktivet gäller fastställande av kvalitets- och säkerhetsnormer för donation, tillvaratagande, kontroll, bearbetning, konservering, förvaring och distribution av mänskliga celler och vävnader. I detta regelverk ställs bland annat ökade krav på utredning och uppföljning av levande stamcellsgivare. I Sverige innebär detta i dagsläget att varje vårdinrättning har krav på spårbarhet av donator i 30 år.

Vad händer när en donator är identifierad?

När en passande besläktad eller obesläktad donator har

BLODSTAMCELLSDONATION

DONATORERNAS SÄKERHET I FOKUS



identifieras och informerats kring den planerade proceduren genomgår denne ett antal undersökningar, provtagningar och läkarbesök (donatorsutredning). Det föreligger tydliga exklusionskriterier för obesläktade donatorer som tagits fram av en internationell organisation (World Marrow Donor Association; WMDA). Dessa är dock inte lika tydliga för syskondonor.

Exempel på detta är att äldre syskondonor och syskondonor med underliggande sjukdomar i större utsträckning accepteras för donation. Efter information är det upp till donatorn att välja typ av donationsteknik, det vill säga benmärgsdonation eller perifer stamcellsdonation (efter G-CSF mobilisering).

Vid **benmärgsdonation** aspireras benmärg från donatorns bäckenben, detta kan ske under generell anestesi (sövning) eller regional anestesi (epidural eller spinalbedövning). Hos en normalstor vuxen donator som donerar till en vuxen mottagare aspireras cirka 1–1,5 liter benmärg. I samband med donationen får donatorn tidigare donerat eget blod. De vanligaste biverkningarna i samband med donationen är relaterade till anestesi och aspirationen, till exempel, illamående, huvudvärk, trötthet och värk från bäckenbenet. Allvarliga komplikationer är mycket ovanligt, det finns ett fåtal allvarliga biverkningar och enstaka dödsfall rapporterade.

Vid **periferblodstamcellsdonation** får donatorn förbehandling med G-CSF, vanligtvis 10 µg/kg dagligen i 4–5 dagar. De vanligaste biverkningarna är muskel- och skelettvärk. Dessa är väl kända och hanterbara. Därefter skördas stamcellerna med så kallad leukaferes, vanligtvis under 1–2 dagar. Enstaka dödsfall och ett begränsat antal allvarliga komplikationer som stroke, hjärtinfarkt, akuta lungskador, exacerbation av autoimmuna sjukdomar och mjältraktur finns beskrivna.

Risken för allvarliga biverkningar förefaller större för besläktade än obesläktade donatorer, uppskattningsvis är risken för allvarliga komplikationer (severe adverse events; SAE) cirka en per 3 000–5 000 donationer och för dödliga komplikationer cirka en per 10 000–20 000 donationer.

LÅNGTIDSBIVERKNINGAR

Inga allvarliga sena komplikationer finns hittills beskrivna eller rapporterade från de olika donatorsregistren. Långtidseffekterna av G-CSF är dock svåra att studera. I samband med introduktionen av G-CSF-behandling av friska donatorer väcktes frågan om G-CSF kan inducera hematopoetiska sjukdomar.

Den teoretiska bakgrunden till detta är att G-CSF-receptorn uttrycks vid ett antal hematologiska maligniteter och att genetiska faktorer möjligen kan spela roll vid en eventuell cancerutveckling hos donatorer. Dessutom har kromosomala förändringar beskrivits efter G-CSF-mobilisering.

Därför är det en allt viktigare fråga om vi utsätter stamcellsdonatorer, som ofta är syskon, för risker genom proceduren. G-CSF har varit associerat med utveckling av MDS och AML men dessa har framför allt rapporterats hos individer med kongenitala granulocytddefekter eller aplastisk anemi där tillförseln av G-CSF har varit långvarig.

Vad säger vävnads- och celldirektiven?

Behovet av uppföljning av friska stamcellsdonatorer understryks i en rapport från WHO (the guiding principles on hu-

man cell, tissue and organ transplantation by the World Health Organization in Resolution WHA63.22, May 2010).

I Sverige finns ingen lag på att stamcellsdonatorerna ska följas upp, det finns däremot ett vävnadsdirektiv sedan januari 2010 som föreskriver att det ska finnas en spårbarhet av donatorer hos en så kallad vävnadsinrättning, det vill säga om något händer patienten ska donatorn gå att spåra under en trettioårsperiod efter donationen.

Ett nytt organdirektiv finns klart på EU-nivå sedan juli 2010 och ska implementeras i Sverige augusti 2012, detta kommer att föreskriva kort- och långtidsuppföljning av organdonatorer men inte gälla för stamcellsdonatorer.

NORDEN OCH INTERNATIONELLT

För att möjliggöra studier av tidiga och sena komplikationer vid benmärgs- och perifer stamcellsdonation finns sedan slutet på 1990-talet det Nordiska registret för hematopoetiska stamcellsdonatorer (NRHSD). Det är frivilligt att rapportera donatorsdata (för både besläktade och obesläktade donatorer) till NRHSD.

I dag har cirka 2 000 donatorer registrerats tillsammans med ett stort antal variabler i samband med donatorsutredningen, vid stamcellsmobilisering samt vid donationen. Undertecknad initierade arbetet och är sedan starten ansvarig för registret som ägs av Nordiska benmärgstransplantationsgruppen (NBMT).

För att studera långtidskomplikationer kommer det nordiska registret att samköras med respektive lands hälsodataregister, bland annat patient-, cancer- och dödsorsaksregistren. Denna möjlighet är helt unik för de nordiska länderna och såväl registret som det planerade arbetet har fått mycket uppmärksamhet och förväntas få internationell betydelse.

Biverkningar i samband med stamcellsskörd av stamcellsgivare från Tobiasregistret, det enda svenska registret med frivilliga obesläktade donatorer, rapporteras till WMDA.

Det finns ingen standardiserad internationell rapportering av tidiga och sena komplikationer efter donation i dag. Därför är möjligheterna små att följa upp större kohorter.

Med målsättningen att nå konsensus avseende hur uppföljning av donatorer ska ske har ett frågeformulär (minimal essential dataset) tagits fram vid en "Donor outcome workshop" anordnad av WBMT (Worldwide network for Blood and Marrow Transplantation). Vid workshopen deltog bland annat NMDP (National Marrow Donor Program), EBMT (European Group for Blood and Marrow Transplantation), olika donatorsregister och från Sverige deltog Mats Bengtsson (Tobiasregistret) och undertecknad (NRHSD).

Vid mötet togs konsensusbeslut om vad som är att betrakta som allvarliga tidiga biverkningar (inom 30 dagar) och att man bör följa donatorerna i minst tio år efter donationen. Målsättningen är att rapportering av donatorsdata ska bli en lika självklar och integrerad del av transplantationsprocessen som rapportering av patientdata.

Inom några år kommer rapporteringen ske till det befintliga EBMT-registret, till dess uppmanas samtliga nordiska transplantationscenter att fortsätta sin rapportering till NRHSD. En artikel med titeln "Standardized assessment of donor outcome data – A WBMT consensus document" kom-

mer under våren att inskickas för publikation (J. Halter et al).

I denna framgår att data ska rapporteras prospektivt och inkludera allvarliga biverkningar i samband med donationen från alla typer av donatorer, såväl besläktade som obesläktade, äldre som yngre och donatorer som donerar flera gånger. Långtidsdata ska rapporteras efter 1, 5 och 10 år och inkludera autoimmuna sjukdomar och alla typer av maligniteter samt eventuell dödsorsak.

SAMMANFATTNING

Tack vare den pågående utvecklingen av transplantationstekniker och understödjande vård kan allogen stamcellstransplantation erbjudas till allt fler patienter. Behandlingsmetoden är helt avhängig tillgången till friska frivilliga donatorer av stamceller.

Det är helt uppenbart att tillgången till donatorer beror på dagens och morgondagens säkerhet för donatorerna. Många

frågor kring donatorssäkerhet har diskuterats under många år, men fortfarande är tillgängliga data inte tillräckliga för att dra slutsatser kring till exempel eventuella långtidskomplikationer.

Internationellt samarbete kring dessa frågor är viktigt, därför har ett konsensusdokument tagits fram för att underlätta och standardisera rapporteringen av kort- och långtidsbiverkningar, detta dokument kommer inom kort att publiceras.

Trots det viktiga internationella samarbetet har de nordiska länderna den stora fördelen av möjligheten att samköra Nordiska donatorsregistret med respektive lands hälsodataregister, vilket ger den unika möjligheten till studier av långtidskomplikationer utan att behöva kontakta donatorerna.

HANS HÄGGLUND, ÖVERLÄKARE, DOCENT, HEMATOLOGISKT CENTRUM, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, HUDDINGE HANS.HAGGLUND@KI.SE

FOTO: ANNA MOLANDER



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

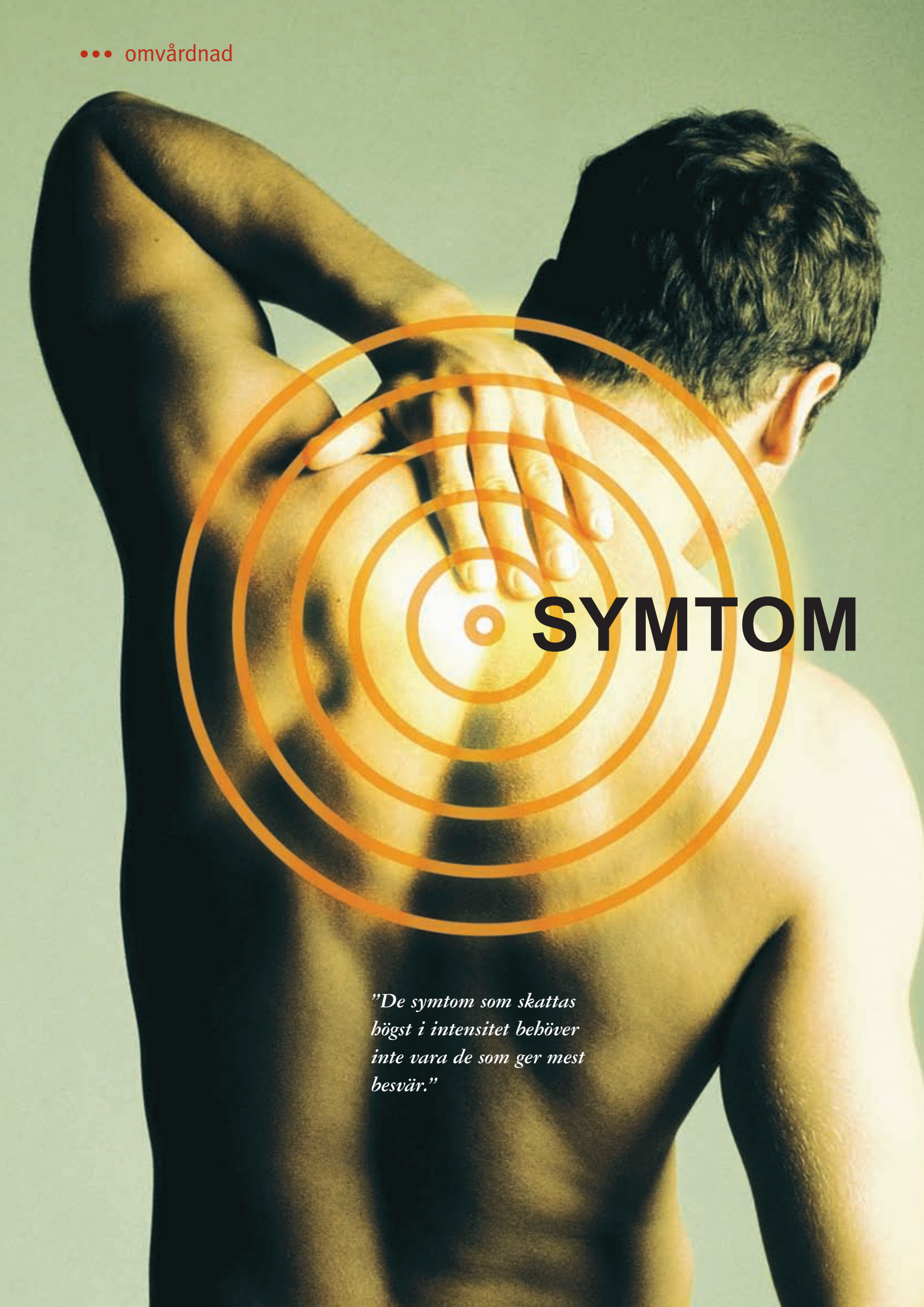
Det hormonfria alternativet vid vaginal torrhet.

Balans under livet

Vaginal torrhet kan vara ett besvärande symtom 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 aromatshämmare.^{1,2} Replens är en vattenbaserad gel som används var tredje dag för symtomatisk 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.



A photograph of a man's back, seen from behind. His right arm is raised, and his hand is resting on his left shoulder. Overlaid on the back are several concentric orange circles, with the center of the circles placed on the hand. The word "SYMPTOM" is written in large, bold, black capital letters to the right of the circles.

SYMPTOM

*"De symptom som skattas
högst i intensitet behöver
inte vara de som ger mest
besvär."*

Systematisk användning av symtomskattningsinstrument vid cancersjukdom leder till ökad identifiering av symtom samtidigt som patienternas symtomrelaterade besvär minskar. Att det är viktigt att använda mätinstrument och att tydligt kommunicera med patienterna om deras symtom och besvär visar ett antal studier, skriver sjuksköterskorna och lektorerna Eva Broberger och Carina Lundh Hagelin, som här ger en översikt över området.

skattningsinstrument minskar patientens besvär

Cancersjukdom är förknippat med ett stort antal symtom och besvär som dels är orsakade av sjukdomens fortskridande dels av behandlingsrelaterade biverkningar. En systematisk översikt av 44 studier med syftet att få en trovärdig uppskattning av symtomförekomsten hos patienter med cancersjukdom identifierade 37 vanligt förekommande symtom varav fatigue, smärta, brist på energi, utmattning och aptitlöshet hos mer än 50 procent av patienterna¹. Översikten visade också att symtombilden förändras över tid och att symtomen blir allt mindre diagnosspecifika mot livets slut.

Interventioner för att förebygga och lindra symtom och besvär är av stor betydelse för patienternas livskvalitet under sjukdomsförloppet. Sjuksköterskor och läkare som vårdar patienter med

cancersjukdom ställs inför den stora utmaningen att förebygga och lindra symtom samt att underlätta för patienterna att hantera sina symtom och besvär.

Många patienter behandlas i dag polikliniskt och/eller vårdas inom avancerad hemsjukvård där även de närstående ofta blir delaktiga i omvårdnaden och ibland får agera talesmän för patienten. Vid tolkning av patienters, närståendes eller sjuksköterskors och läkares bedömningar av symtom och besvär är det viktigt att ta hänsyn till individuella perspektiv, bakomliggande faktorer och tidigare erfarenheter.

SYMPTOMIDENTIFIERING

I vården av patienter med cancer är en klinisk bedömning av patientens situation viktig. Där förutom sjukdomen i sig och den planerade behandlingsstrategin

även symtom behöver hanteras, liksom förväntningar, behov (såväl fysiska, psykiska, sociala och andliga som praktiska), förhoppningar, rädslor, förlust, sorg och tankar på döden².

Alla dessa aspekter speglar de flerdimensionella bedömningar som måste göras. I sjukvården har de olika professionerna inom vården olika kunskap och kompetens för sina bedömningar, vilket kan vara till stor nytta i den övergripande kliniska bedömningen. Dessa bedömningar kan också göras på olika sätt; genom intervjuer, observationer, fysisk undersökning, laboratorieprover, andra specifika undersökningar eller genom skattningsskalor³.

Att identifiera de symtom som patienten upplever och få förståelse för hur den enskilde patienten upplever symtomen är nödvändig för att kunna planera

och ge bästa möjliga behandling och vård till patienterna. Hur vi identifierar symtom kan bygga på tradition, klinisk erfarenhet och logiska resonemang, insamling av information och utifrån forskning.

”Sjuksköterskor och läkare som vårdar patienter med cancersjukdom ställs inför den stora utmaningen att förebygga och lindra symtom”

SYMPTOMKARAKTÄRISTIKA

Patienters upplevelser av symtom kan vara av olika karaktär. De två karaktäristika som oftast lyfts fram i litteraturen är dels symtomförekomst som inkluderar frekvens, intensitet och varaktighet av symtom och dels symtombesvär, det vill säga grad av besvär som symtom ger upphov till. Relationen mellan dessa två karaktäristika är inte linjär utan forskning visar att symtomförekomst och symtombesvär av patienterna uppfattas som att vara av olika natur i den totala symtomupplevelsen⁴.

De symtom som skattas högst i intensitet behöver inte vara de som ger mest besvär. Detta bekräftas av såväl patienter som närstående och sjuksköterskor i ett flertal studier, vilket pekar på att det är viktigt att reflektera över hur symtomförekomst respektive upplevda besvär tolkas och förstås av såväl patienter som närstående, sjuksköterskor och läkare⁵.

Kluster av symtom, det vill säga en stabil grupp av två eller flera samtidigt förekommande symtom som är relaterade till varandra, gör bedömning och tolkning av patientens symtomupplevelse än mer komplicerad⁶.

SYMPTOMKATTNINGSTRUMENT

Det finns en mängd olika mätinstrument för symtomskattning som är framtagna för olika ändamål, som forskning, klinisk användning generellt eller för specifika grupper av patienter. Instrumenten kan vara symtomspecifika, men symtomen kan också ingå som en del i mätinstrument för andra ändamål, företrädesvis för mätning av livskvalitet (va-

rav här kan nämnas EORTC QLQ C-30).

Symtomskattningstriment bör bygga på självskattning så långt det är möjligt, det vill säga patienten uppskattar själv sin subjektiva upplevelse av

symtomet. Dock är det endast ett symtomkaraktäristika som kan värderas med flertalet av de i dag vanligast förekommande instrumenten.

Som exempel kan nämnas VAS (visuell analog skala) som ofta används för bedömning av smärta och som då ger ett mått på intensitet av smärtan, men som inte bedömer frekvens, duration eller patientens upplevelse av graden av besvär. På senare år har det dock utvecklats mätinstrument som mäter såväl frekvens och intensitet som upplevda besvär av symtom (här kan nämnas MSAS, memorial symptom assessment scale).

Vid val av mätinstrument är det viktigt att ta reda på hur det har arbetats fram. Att utveckla mätinstrument som på ett tillförlitligt sätt med precision och reproducerbarhet mäter det som är avsett att mätas är en avancerad och många gånger komplicerad process. Det samma gäller översättning och kulturanpassning av mätinstrument, eller då ett mätinstrument planeras att användas för specifika patientgrupper för vilka det inte ursprungligen är utvecklat.

DISKREPANS I BEDÖMNING

Forskning visar att det råder diskrepanser mellan hur patienter, närstående och vårdpersonal uppfattar patientens symtom. Det har till exempel visat sig att hälso- och sjukvårdspersonal oftare kan identifiera patientens fysiska symtom, jämfört med psykosociala symtom⁷.

Ett flertal studier har visat att såväl sjuksköterskor som närstående bedömer att patienter har en högre frekvens och intensitet av olika symtom än vad patienterna själva anger⁸.

Däremot är det större samstämmighet mellan patient, närstående och sjuksköterska vid bedömning av graden av besvär som symtom ger upphov till. De största skillnaderna är i bedömningen av sådana symtom som av en utomstående är svåra att observera, som illamående, orkeslöshet och sinnesstämning⁹.

Det kan diskuteras huruvida det är optimalt att patienter, närstående, sjuksköterskor och läkare gör samma bedömningar av patienternas symtomupplevelser. Sjuksköterskors, läkares och närståendes förmåga att kunna bedöma vilka symtom som är mest besvärande för patienterna kan i kombination med deras högre skattningar av symtomförekomst vara funktionell i den meningen att de faktiskt uppmärksammar patientens symtom och därmed också aktivt kan agera för effektiv symtomlindring.

Det är mer allvarligt att inte upptäcka de patienter som är i behov av effektiv symtomlindring än att ägna uppmärksamhet åt de som har mindre behov av symtomlindring⁹!

Skillnaderna i patienters, närståendes och vårdpersonals bedömningar av symtom kan ha flera olika förklaringar. En förklaring ligger i patientens förmåga att anpassa sig och hantera sin sjukdom och livssituation, vilket i livskvalitetsforskning ofta relateras till fenomenet ”response shift”. Det innebär att patienten över tid förändrar antingen sina interna mätnormer, sina värderingar och prioriteringar eller sin definition och uppfattning av olika begrepps innebörd⁹.

När sjukdomen försämras och ger upphov till symtom och besvär som inte effektivt kan hanteras och lindras, ändrar patienten fokus och prioriterar andra symtom och besvär som är möjliga att hantera¹⁰. Patienterna ändrar därmed fokus från det som är betydelsefullt till det som för stunden är hanterbart.

ANVÄNDNING AV INSTRUMENTEN

Även om vissa instrument ursprungligen har utvecklats för mätning på grupp-nivå i kliniska prövningar kan dessa bedömningar tillhandahålla detaljerad information även på individnivå¹¹. Frost et al. menar att patientens självrapporterade livskvalitet kan ligga till grund för fortsatt diskussion med vårdpersonal om funktion och specifika problemområden. De lyfter värdet av att pa-

tienter initialt besvarar frågorna i ett instrument, för att därmed också ha möjlighet att själv över tid bedöma nyttan av genomförda interventioner.

Att använda ett mätinstrument i klinisk praxis har också beskrivits som ett sätt att förbättra patient-läkarkommunikationen vilket i ett patientperspektiv beskrivs leda till förbättrad livskvalitet och emotionell funktion¹². Andra fördelar är att det ökar vårdpersonalens förståelse för förekomsten och svårighetsgraden av symtomen och deras inverkan på patientens situation¹³.

Det finns också beskrivet stora skillnader mellan de symtom som rapporterats spontant och de som rapporterats i samband med systematisk bedömning, där de flesta har identifierats via systematisk bedömning¹⁴. Baserat på detta menar Homsy et al. att en detaljerad uppskattning och riskbedömning av symtom ska göras för alla patienter vid en inledande kontakt, med en företrädesvis systematisk uppföljning i samband med fortsatta kontakter.

I kontrast till dessa positiva åsikter om att använda skattningsinstrument kliniskt har Annells och Koch visat att även när specifika symtom har identifierats genom ett mätinstrument, har dessa inte alltid använts eller dokumenterats i patientens journal och ingått i planeringen av patientens fortsatta vård¹⁵.

PALLIATIV SYMTOMLINDRING

Inom specialiserad palliativ vård är symtomlindring ett av de viktiga områden

underlättade deras kontakt med patienterna. Det noterades dock även svårigheter med att införliva ett instrument för systematisk symtombedömning. De svårigheter som angavs var instrument- och situationsanpassade begränsningar, samt attityder och hur bekväma de kände sig med frågeformuläret.

I en nyligen publicerad studie av Bainbridge et al. visas att sjuksköterskor och annan vårdpersonal i teamet runt patienten upplevde att användandet av ett symtomskattningsformulär förbättrade vården. Det hjälpte patienter att kunna formulera sina symtom och frågor kring dessa¹⁷. Instrumentet underlättade också uppföljningen av patientens tidigare symtom. Dock höll bara hälften av läkarna i studien med om dessa förklaringar. De uppgav i stället att de företrädesvis följde upp detta själva. Dock uppgav läkarna att de allmänt var överbelastade i sitt arbete

Basch och Abernethy beskriver hur dagens utveckling av att använda web-baserade eller andra tekniska möjligheter för patienters självskattnings av symtom utvecklas, men påpekar också hur ovanligt det fortfarande är med systematiska långtidsuppföljningar av självrapporterade symtom i kliniskt arbete¹⁸.

Samma författare ställer frågan varför inte alla patienter inom alla områden får självskatta sina symtom. De menar att det förutom att det ger fördelar för patienten – som symtomkontroll och kommunikation kring symtomen – också sparar tid om patienten självrapporterar

på vikten av att använda symtomskattningsinstrument och betydelsen av att kommunicera med patienten om symtomförekomst och besvär. Systematisk användning av symtomskattningsinstrument vid cancersjukdom har visat sig leda till ökad identifiering av symtom samtidigt som patienternas symtomrelaterade besvär minskade.

På liknande sätt har det inom cancer vården visat sig att systematiska upprepade bedömningar av patienternas livskvalitet är ett genomförbart och effektivt sätt att kvalitetssäkra (förbättra) vården. Bland annat har de medfört en positiv påverkan på relationen mellan patient och vårdpersonal och på patienternas livskvalitet

Under det senaste decenniet har det gjorts stora framsteg i utvecklingen av symtomskattningsinstrument och det finns tillgång till ett antal validerade och pålitliga instrument för klinisk användning. Instrument som bygger på patienters självrapportering av symtom bör vara konstruerade så att de fångar upp den mångfacetterade och många gånger komplexa symtomupplevelsen och dess olika karaktäristika.

Många forskare hävdar att det är nödvändigt att göra en multidimensionell bedömning av patienternas symtomupplevelse. Det inkluderar såväl frekvens, intensitet och duration som grad av besvär för att kunna fånga symtomkomplexiteten.

Andra forskare har dock ifrågasatt nyttan av att använda denna typ av instrument där olika symtomkaraktäristika för ett och samma symtom mäts sida vid sida. De hävdar att grad av symtombesvär ger bäst information om patientens upplevelse av symtomen och att frekvens kan ge ytterligare betydelsefull information.

Begränsningen med symtomskattningsinstrument är dock att det kräver att patienterna har viss kognitiv förmåga. Instrumenten är inte heller designade för att även kunna besvaras av närstående eller vårdpersonal. Ytterligare en aspekt att beakta är huruvida de sjuksköterskor och läkare som arbetar med denna typ av självskattningsinstrument har utbildning för det, vilket är av betydelse för hur de presenteras för patienten, hur symtomidentifiering säkerställs samt hur en god symtomlindring uppnås.

”Systematisk symtombedömning borde vara rutin under hela sjukdomsförloppet för patienter med cancersjukdom inom alla vårdformer.”

där sjuksköterskor har en viktig roll i att identifiera och lindra patientens symtom. I en svensk pilotstudie undersöktes hur sjuksköterskor upplevde klinisk användning av ett livskvalitetsinstrument som komplement till sina utvärderingssamtal¹⁶.

Sjuksköterskorna beskriver att användandet av ett livskvalitetsinstrument

information som annars hade behövt efterfrågas verbalt av läkare eller sjuksköterska.

SAMMANFATTANDE REFLEKTIONER

Systematisk symtombedömning borde vara rutin under hela sjukdomsförloppet för patienter med cancersjukdom inom alla vårdformer. Ett antal studier pekar

REFERENSER

1. Teunissen SC, Wesker W, Kruitwagen C, de Haes HC, Voest EE, de Graeff A. Symptom prevalence in patients with incurable cancer: a systematic review. *J Pain Symptom Manage*. 2007; Jul;34(1): p. 94-104.
2. Ferris FD, Balfour HM, Bowen K, Farley J, Hardwick M, Lamontagne C, et al. A model to guide patient and family care: based on nationally accepted principles and norms of practice. *J Pain Symptom Manage*, 2002; 24 (2): p. 106-23.
3. Bjordal K. Impact of quality of life measurement in daily clinical practice. *Annals of Oncology*, 2004; 15 (Supplement 4): iv 279-282.
4. Stromgren, A.S., et al., Symptom priority and course of symptomatology in specialized palliative care. *J Pain Symptom Manage*, 2006; 31(3): p. 199-206.
5. Broberger E, Tishelman C, von Essen, L. Discrepancies and similarities in how patients with lung cancer and their professional and family caregivers assess symptom occurrence and symptom distress. *J Pain Symptom Manage*, 2005; 29(6): p. 572-583.
6. Kim HJ et al. Symptom clusters: concept analysis and clinical implications for cancer nursing. *Cancer Nurs*, 2005; 28(4): p. 270-82.
7. Stromgren AS, Groenvold M, Sorensen A, Andersen L. Symptom recognition in advanced cancer. A comparison of nursing records against patient self-rating. *Acta Anaesth Scand*. 2001;45(9): p. 1080-1085.
8. Watson M. Is 'bedside medicine' returning to oncology? *Acta Oncol*, 2000. 39(1): p. 1-3.
9. Sprangers, M.A. and C.E. Schwartz, Integrating response shift into health-related quality of life research: a theoretical model. *Soc Sci Med*, 1999; 48(11): p. 1507-15.
10. Sharpe, L., et al., Changes in quality of life in patients with advanced cancer: evidence of response shift and response restriction. *J Psychosom Res*, 2005; 58(6): p. 497-504.
11. Frost MH, Bonomi AE, Cappelleri JC, Schunemann HJ, Moynihan TJ, Aaronson NK. Applying quality-of-life data formally and systematically into clinical practice. *Mayo Clinic Proceedings*. 2007; 82(10): p. 1214-1228.
12. Detmar SB, Muller MJ, Schornagel JH, Wever LD, Aaronson NK. Health-related quality-of-life assessments and patient-physician communication: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2002; 288(23): p. 3027-3034.
13. Soni MK, Cella D. Quality of life and symptom measures in oncology: an Overview. *Am J Manag Care*, 2001; 8(18 Suppl): p. 560-573.
14. Homsy J, Walsh D, Rivera N, Rybicki LA, Nelson KA, Legrand SB, Davis M, Naughton M, Gvozdzan D, Pham H. Symptom evaluation in palliative medicine: patient report vs systematic assessment. *Support Care Cancer*, 2006; 14(5): p. 444-453.
15. Annells M, Koch T. 'The real stuff': implications for nursing of assessing and measuring a terminally ill person's quality of life. *J of Clinical Nurs*, 2001; 10(6): p. 806-812.
16. Lundh Hagelin C, Wengström Y, Tishelman C, Fürst CJ. Nurses' experiences of clinical use of a quality of life instrument in palliative care. *Contemporary Nurse* 2007; 27(1): p. 29 – 38.
17. Bainbridge D, Seow H, Sussman J, Pond G, Martelli-Reid L, Herbert C, Evans W. Multidisciplinary health care professionals' perception of the use of a symptom assessment system for oncology patients. *J Oncol Pract*, 2011; 7(1): p. 19-23.
18. Basch E, Abernethy AP. Encouraging clinicians to incorporate longitudinal patient-reported symptoms in routine clinical practice. *J Oncol Pract*, 2011; 7(1): 23-25.

EVA BROBERGER, LEG SJUKSKÖTERSKA OCH UNIVERSITETSLEKTOR VID SEKTIONEN FÖR OMVÅRDNAD, INSTITUTIONEN FÖR NEUROBIOLOGI, VÅRDVETENSKAP OCH SAMHÄLLE, KAROLINSKA INSTITUTET, EVA.BROBERGER@KI.SE



CARINA LUNDH HAGELIN, LEG SJUKSKÖTERSKA OCH LEKTOR VID SOPHIAHEMMETS HÖGSKOLA
CARINA.LUNDHAGELIN@SOPHIAHEMMETHOGSKOLA.SE



Nytt cytostatikum

JEVTANA[®] första 2nd line behandlingen vid mHRPC

- tar vid när docetaxel inte längre har effekt¹
- andra linjens cytostatikabehandling vid mHRPC¹
- ger signifikant längre total överlevnad jämfört med mitoxantron¹
- har en förutsägbar säkerhetsprofil²

Referenser:

1. SPC JEVANTA[®] (cabazitaxel) 110317.

2. Sartor O, abstract 9, 2010 Genitourinary Cancer Symposium.

JEVTANA[®] (cabazitaxel), Rx, EF, cytostatikum som ges intravenöst. **Indikation:** JEVANTA[®] i kombination med prednison eller prednisolon är indicerat för behandling av patienter med hormonrefraktär metastaserande prostatacancer som tidigare behandlats med docetaxel. **Dosering:** Den rekommenderade dosen av JEVANTA[®] är 25 mg/m² administrerat som en 1-fimmes intravenös infusion var tredje vecka i kombination med oralt givet prednison eller prednisolon 10 mg dagligen under hela behandlingen. **Styrkor och förpackningar:** JEVANTA[®] 60 mg koncentrat och vätska till infusionsvätska, lösning. **Datum för senaste översyn av SPC:** 110317. **För varnings- och försiktighetsföreskrifter** samt ytterligare information se SPC för JEVANTA[®] www.fass.se. Vid frågor om våra läkemedel kontakta: infoavd@sanofi-aventis.com. www.sanofi-aventis.se. SE-CAB-11-04-04

sanofi-aventis, Box 14142, 167 14 Bromma. Tel 08-634 50 00. www.sanofi-aventis.se

sanofi aventis

Because health matters



JEVTANA[®]
(cabazitaxel)



Att utvärdera medicintekniska produkter

I dag presenteras många innovativa produkter på sjukvårdsmarknaden utan att följas av ett kunskapsunderlag som gör det möjligt att ens göra en uppskattning av teknologins värde i termer av patientnytta, vårdprocessnytta eller samhällsnytta. Det beror bland annat på en rad svårigheter att utvärdera medicintekniska produkter. **Kerstin Roback**, universitetslektor vid Linköpings universitet, föreslår att man i stället borde använda sig av en ordnad införandeprocess och frångå kraven på att informationen alltid ska vara statistiskt signifikant och fastställd i randomiserade kontrollerade studier.

Medicinsk teknologiutvärdering, HTA (Health Technology Assessment) har som huvuduppgift att objektivt och med tillförlitlighet visa om en föreslagen förändring i sjukvårdens rutiner är fördelaktigare än nuvarande praxis. HTA används för att ge råd om nya teknologier ska införas i hälso- och sjukvården och även för att bedöma äldre teknologiers värde.

Medicinsk teknologi eller sjukvårdsteknologi definieras i detta sammanhang som "användning av systematisk kunskap i form av tekniker och metoder i primärt syfte att förebygga och behandla sjukdom..." Det kan till exempel röra sig om medicintekniska produkter, läkeme-

del och procedurer. Men man kan också utvärdera mer övergripande metoder där en mängd olika tekniker och läkemedel ingår, till exempel rehabiliteringsprogram och vårdreformer. Sådana utvärderingar efterfrågas i regel först när införandet redan skett och har som mål att ge svar på vad förändringen fört med sig.

I Sverige görs utvärderingar ofta i ett samhällsperspektiv, man gör alltså en bedömning av både medicinska effekter och fördelar i samhället inklusive effekter i själva vårdprocessen. Kostnader och hälsoeffekter, överlevnad, produktivitet med mera analyseras för att finna den mest kostnadseffektiva metoden av två eller flera tänkbara vårdalternativ.

KRAV PÅ HÖGT EVIDENSVÄRDE

Utvecklingen har gått mot alltmer uttalade krav på att utvärderingar ska baseras på kliniska studier med högt evidensvärde. Om en ny metod ska kunna rekommenderas för användning i hälso- och sjukvården krävs väl genomförda studier, helst randomiserade, dubbelblinda, multicenterstudier med hög inre validitet och som visar signifikant positiva resultat.

En sådan modell är anpassad till teknologier som:

1. Kan jämföras med placebo.
2. Kan testas på ett stort antal patienter.
3. Inte kommer att vidareutvecklas efter utvärderingstillfället.



är som att skjuta på rörliga mål

4. Vars effektivitet inte är beroende av handhavarens (den som använder produkten) skicklighet och den omgivande vårdmiljön.

De flesta läkemedel har dessa egenskaper, men detta gäller dessvärre oftast inte för medicintekniska produkter. Följden har blivit att medicinsk teknik inte utvärderas i samma utsträckning som läkemedel och om de utvärderas blir omdömet ofta att evidens saknas och att mer forskning behövs. Detta har lett till ett osystematiskt och slumpartat införande av medicintekniska produkter i vården och att kraven på kostnadseffektivitet inte tolkats lika stringent som för läkemedel.

Läkemedel har, till skillnad från medicintekniska produkter, sedan länge omfattats av ett gediget regelverk. Inte för att behovet varit större utan förmodligen på grund av att gruppen medicintekniska produkter är mycket heterogen och varit svårare att reglera.

KRAV PÅ KLINISK UTVÄRDERING FÖR MEDICINSK TEKNIK

Under 2010 har regelverket stramats upp något och för att kunna registrera en medicinteknisk produkt på den europeiska marknaden krävs nu att en *klinisk utvärdering* ska ingå i den dokumentation som visar produktens överensstämmelse med regelverkets väsentliga krav för CE-märkning. Det innebär att:

- Produktens prestanda ska motsvara den av tillverkaren angivna prestandan.
 - Produkten ska inte utsätta vårdtagare eller slutanvändare för oskälig säkerhetsrisk.
 - Eventuella risker med användningen av produkten kan accepteras i förhållande till uppnådd nytta för patienten.
- (Krav enligt Europakommissionens riktlinjer, Guidelines on Medical Devices, MEDDEV. 2.7.1, 2009).

Begreppet klinisk utvärdering ska i detta sammanhang inte förväxlas med klinisk prövning eller klinisk studie. Utvärdering innebär här en sammanställning och analys av vetenskaplig evi-

dens för att kunna bedöma om regelverkets krav uppfylls eller inte.

Kliniska prövningar/studier kan behövas för att göra denna bedömning men ska inte utföras om överensstämmelsen med Europakommissionens riktlinjer går att visa på annat sätt, till exempel genom litteraturstudier och dokumentation från användning av produkten eller liknande produkter.

INGA KRAV PÅ KOSTNADSEFFEKTIVITET

Det europeiska regelverket ställer inga krav på att produkten också ska vara kostnadseffektiv jämfört med de alternativ som finns. Att, utöver CE-märkningen, också kunna visa att produkten ger god valuta per investerad krona ökar chansen att få den accepterad i vården men är ingen garanti för en lyckosam spridning. Ett problem är att det saknas en instans där medicintekniska produkter bedöms med tanke på hälsoeffekter, kostnader och behov så att de mest värdefulla teknologierna kan slussas vidare till användning i vården. Frånvaron av en instans för allsidig utvärdering av

Läkemedel har, till skillnad från medicintekniska produkter, sedan länge omfattats av ett gediget regelverk. Inte för att behovet varit större utan förmodligen på grund av att gruppen medicintekniska produkter är mycket heterogen och varit svårare att reglera.

medicinsk teknik innebär att det är företagens ekonomiska resurser, kontaktnät och slump som avgör vilka medicintekniska innovationer som kommer patienterna till del – inte innovationernas bevisade värde.

I Sverige har man sedan en tid diskuterat och undersökt möjligheten att inrätta en förmånsnämnd med uppgift att ge rekommendationer om vilka metoder som ska subventioneras med allmänna medel, på samma sätt som i Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket TLV, (tidigare Läkemedelsförmånsnämnden). En sådan nämnd skulle kunna öka tillgängligheten till värdefull ny medicinteknik men kommer att ställa väsentligt högre krav på dokumentation av teknologier-

nas fördelar och nackdelar än vad nuvarande regelverk gör. Och utvärderingarna måste presentera resultat över de parametrar som är viktigast för hälso- och sjukvårdens beslutsfattare, vilket förutsätter kännedom om sjukvårdens system och införandeprocesser.

VARFÖR ÄR DET SÅ SVÅRT?

Att utvärdera medicintekniska produkter är svårt och ger ofta osäkra resultat. Detta beror främst på två omständigheter:

- Svag evidens för klinisk effekt på grund av att det är svårt att genomföra studier med högt bevisvärde.

- Produkterna fortsätter ofta att utvecklas under hela sin livscykel och förutsättningarna för användningen ändras. Det brukar beskrivas som ett "moving target"-problem, det vill säga som att försöka skjuta på rörliga mål.

Grunden för en bra utvärdering är tillförlitliga kliniska data. Sammanställningen i tabell 1 visar att tillförlitliga data för medicintekniska produkter inte lätt kan samlas in via stora randomiserade och kontrollerade studier. En orsak är att produkten ständigt utvecklas och förbättras och att varje version endast finns i ett begränsat antal exemplar, vilket omöjliggör stora studier. Utveckling av nya produkter sker dessutom ofta i små företag som inte har resurser att sätta stora studier.

Ett annat problem är att studierna kan ge olika resultat beroende på var de utförs. Jämfört med läkemedel är medicintekniska produkter betydligt mer beroende av i vilket sammanhang de används. Omhändertagandet och motiveringen av försökspersonerna kan skilja mellan olika kliniker och det kan också vara svårt att kontrollera handhavarnas inflytande på produktens prestanda och därmed behandlingsresultatet.

TABELL 1. VANLIGA PROBLEM VID UTVÄRDERING AV MEDICINTEKNISKA PRODUKTER.

PROBLEM NÄR MAN UTFORMAR KLINISKA STUDIER
Svårt att göra stora studier. Produkten finns endast i ett begränsat antal exemplar och tillverkaren (ofta små företag) har begränsade resurser.
Studier kan ge olika resultat beroende på var de utförs. Studiemiljön påverkar.
Svårt att kontrollera för handhavarnas inflytande på produktens prestanda.
Placeboalternativ kan vara omöjligt att hitta eller är inte etiskt försvarbart, till exempel placebokirurgi.
Svårt att göra blindtester. Både handhavare och patient vet oftast vilket behandlingsalternativ som används.
Försökspersonerna kan ofta inte att avbryta sin medverkan om försöket visar dåliga resultat. Gäller till exempel kirurgiska instrument.
PROBLEM NÄR MAN UTVÄRDERAR
Teknologin förändras under hela livscykeln.
Handhavarnas skicklighet ökar när produkten används i klinisk praktik.
Vårdmiljön anpassas och får teknologin att fungera bättre.
Viljan att använda teknologin optimalt kan minska efter en tids användning.
Utvidgad användning kan ske genom behandling av sjukare patienter och andra patientgrupper.
Minskad användning kan ske om studiens jämförelsealternativ (den tidigare teknologin) har förbättrats eller en ny fördelaktigare teknologi introducerats.

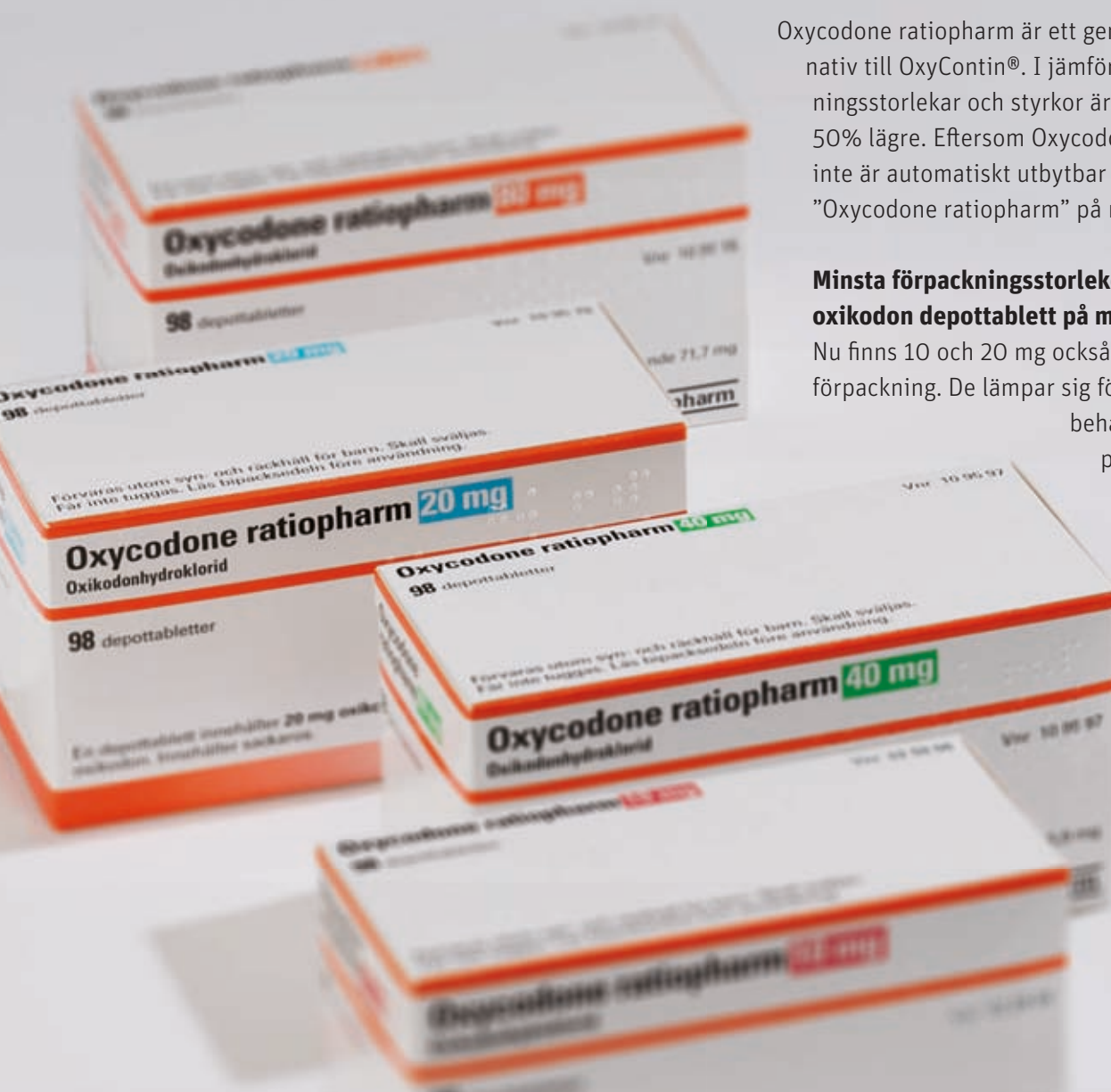


Ditt val kan spara 50% av kostnaden för oxikodon depottabletter!¹

Oxycodone ratiopharm är ett generiskt alternativ till OxyContin®. I jämförbara förpackningsstorlekar och styrkor är priset hela 50% lägre. Eftersom Oxycodone ratiopharm inte är automatiskt utbytbar måste du ange "Oxycodone ratiopharm" på receptet.

Minsta förpackningsstorleken av oxikodon depottablett på marknaden

Nu finns 10 och 20 mg också i en 14 st förpackning. De lämpar sig för t.ex. korttidsbehandling och som provförpackning.



ratiopharm

TEVA

www.teva.se

Oxycodone ratiopharm (oxikodonhydroklorid) depottablett 10 mg, 20 mg, 40 mg och 80 mg. Receptbelagt läkemedel. Indikation: svår smärta där endast opioider ger tillräcklig analgetisk effekt. Narkotiskt analgetikum, NO2A A05. ❖ Beroendeframkallande läkemedel. Iakttag största försiktighet vid förskrivning av detta läkemedel. Andningsdepression är den mest väsentliga risken med opioider. Oxycodone ratiopharm får ej tas tillsammans med alkoholhaltiga drycker. Datum för översyn av produktresumé 2009-10-22/2010-01-15. Ingår i förmånssystemet. Se www.fass.se för fullständig förskrivningsinformation inkl. pris. ¹ AUP april 2011. Jämförbara styrkor och förpackningar är 10, 20, 40 och 80 mg i 28 resp 98 st.

TABELL 2. OLIKA TYPER AV STUDIER UNDER MEDICINTEKNISKA PRODUKTERS UTVECKLING.

Typ av studie	Typ av försökspopulation	Primära syften med studien
Laboratorietest	(Ingen försökspopulation.) Datorsimulering, mekaniska test.	Prestanda, design.
Prototyptestning	Försöksdjur, friska frivilliga försökspersoner.	Säkerhet, prestanda, design.
Pilotstudie	Selekterade patienter.	Säkerhet, biverkningar, användarvänlighet, prestanda, design.
Klinisk studie	Selekterade patienter.	Säkerhet, biverkningar, användarvänlighet, prestanda, design, marknadsstillträde.
Uppföljande studie	Patienter i sjukdomsgrupp.	Säkerhet, biverkningar, användarvänlighet, effektivitet, kostnadseffektivitet.

Det är överlag svårt att göra en kontrollerad studie där patienterna randomiseras (slumpas) till olika behandlingsgrupper. Att hitta ett placeboalternativ kan vara omöjligt och är ibland inte heller etiskt försvarbart. Man får till exempel inte utföra placebokirurgi som jämförelsealternativ för att testa implanterbara produkter eftersom man då utsätter patienten för onödiga risker. Och även om man hittar ett bra jämförelsealternativ vet oftast utföraren/handhavaren vilken patient som får vilket alternativ. Ofta är det även omöjligt att hålla patient ovetande om vilket alternativ han/hon får.

Tabell 1 är en översikt över några vanliga problem vid utvärdering av medicintekniska produkter. Problemen finns även för andra typer av sjukvårdsteknologier, till exempel procedurer och program (det vill säga icke-läkemedelsteknologier) och vissa av problemen drabbar även läkemedel.

OLIKA TYPER AV STUDIER

Etiska aspekter är ibland avgörande för om en studie går att genomföra eller inte. Man måste redan innan försöken startas vara relativt säker på att försökspersonerna inte utsätts för risk att felbehandlas. Om försöket visar dåliga resultat kan man ofta inte avbryta sin medverkan, till exempel vid försök med kirurgiska instrument. Information för att identifiera komplikationer och incidenter samt möjliga förbättringar måste därför inhämtas via laboratorieförsök och djurförsök (tabell 2). Mycket kunskap inhämtas också i efterhand, efter att produkten inträtt på marknaden till exempel via register, incidentanalys och undersökning av felaktiga exemplar av produkten.

Frånvaron av en instans för allsidig utvärdering av medicinsk teknik innebär att det är företagens ekonomiska resurser, kontaktnät och slump som avgör vilka medicintekniska innovationer som kommer patienterna till del – inte innovationernas bevisade värde.

Långtidsstudier av medicintekniska produkter förekommer sällan innan produkten finns på marknaden, dels av ekonomiska skäl men också av praktiska och etiska. Eftersom bättre versioner snabbt blir tillgängliga när produkten används i studiesyfte kan det vara oetiskt att inte låta patienterna få nytta av förbättringarna. Långtidsuppföljning bygger därför till stor del på analys av vad som händer när produkten används i klinisk praktik. Detta ger en ganska god bild av vad som händer då produkten används i hela den aktuella målgruppen av patienter, men många störande faktorer kan påverka resultatet.

Regelverket kräver att avvikelser/incidenter med produkter registreras och i många fall består därför uppföljningen enbart av analys av de fall där behandlingen på något sätt misslyckats. Därmed missar man att få kunskap om de fall där metoden fungerat bättre än förväntat och vilka kriterier som kännetecknar dessa fall.

UTVÄRDERING – SKOTT MOT RÖRLIGT MÅL

Fenomenet med förändringar av produkten och de kliniska förutsättningarna

brukar beskrivas som ett "moving target"-problem. Utvärderingsnätverket INAHTA (www.inahta.org/) har gjort följande definition av begreppet:

"Förändringar i hälso- och sjukvård som kan göra resultaten av utvärderingar inaktuella, ibland innan resultaten kan implementeras. Dessa omfattar förändringar i den utvärderade teknologin, förändringar i alternativa eller kompletterande teknologier som används för att hantera ett visst hälsoproblem, uppkomsten av ny konkurrerande teknologi, och förändringar i tillämpningen av teknologin (t.ex. användning i andra patientgrupper eller för andra hälsotillstånd)".

Problemen gäller inte uteslutande för medicintekniska produkter men förändringar i teknologin och förändringar i tillämpningen är mycket vanligt i denna grupp av teknologier för hälso- och sjukvård.

Den generation av en produkt som undersökts i en klinisk utvärdering innan den kommer ut på marknaden är oftast inte samma generation som senare marknadsförs i sjukvården. Medicinska effekter har förmodligen fastställts i en klinisk studie. Under studien uppträck-

Removab[®]

CATUMAXOMAB

DEN FÖRSTA TRIFUNKTIONELLA ANTIKROPPEN FÖR BEHANDLING AV MALIGN ASCITES

Signifikant längre effekt jämfört
med standardbehandling (paracentes)¹

- Förlängd punktionsfri överlevnad 46 vs. 11 dagar
- Förlängt punktionsfritt intervall 77 vs. 13 dagar



Referens: 1. Heiss et al. Int J Cancer 2010; 127: 2209-2221.

Indikation: Removab är indicerat för intraperitoneal behandling av malign ascites hos patienter med EpCAM-positiva karcinom när standardbehandling saknas eller inte längre är möjlig. Removab (katumaxomab) finns som 10 mikrogram och som 50 mikrogram koncentrat till infusionsvätska, lösning. L01XC09. RX. EF. Senaste översyn av SPC: 2011-02-08. För övrig information: www.fass.se

 **sobi**
SWEDISH ORPHAN BIOVITRUM

SE-112 76 Stockholm, Sweden
Phone: +46 8 697 20 00
www.sobi.com

er man problem med konstruktion och/eller handhavande och har möjlighet att optimera produkten och/eller användargränssnittet. Men utvärderingar – som ju ska bygga på vetenskapliga studier med högt evidensvärde – kan inte väga in dessa förbättringar i analysen. Vårdens beslutsfattare presenteras därmed ett beslutsunderlag som är föråldrat redan från början.

Under en mer rutinmässig användning ökar dessutom handhavarnas skicklighet, vilket för vissa produkter kan ha stor betydelse för behandlingsresultatet. Behandlande läkare och sjuksköterskor an-

av en inarbetad metod och ansträngningar görs då för att den metoden ska bli så bra som möjligt. Detta innebär att den nya teknologin inte används i den utsträckning som var tänkt och ibland hamnar i ett fack där den undantagsvis används, antingen för mycket lindriga fall eller för fall som inte svarat på någon annan behandling.

Det händer också att ytterligare en konkurrent introduceras med fördelar som gör att den sprids lättare. Därmed blir utvärderingsrapporten inaktuell eftersom man inte har med den nya konkurrenten i jämförelsen.

Att utvärdera medicintekniska produkter enligt HTA-principer är oftast av värde men kräver ett något annorlunda angreppssätt jämfört med utvärdering av läkemedel.

passar sitt arbetssätt och små förändringar görs i vårdmiljön så att förutsättningarna för produktens funktionalitet förbättras. Men det omvända kan också förekomma – att produkten används mindre optimalt i rutinmässig vård än i den kliniska studiens kontrollerade miljö.

Förändringar i tillämpningen av en produkt är också vanligt. Högst effektivitet uppnås då man begränsar patientgruppen och bara behandlar dem som förväntas ha störst nytta av metoden. Kliniska studier har därför ett mer selekterat urval av patienter än den senare rutinanvändningen. Utvidgad användning sker ibland också till nya sjukdomsgrupper, något som helt ändrar förutsättningarna i en beräkning av produktens effektivitet och kostnadseffektivitet.

Det är också vanligt att det äldre jämförelsealternativet genomgår en utveckling när en ny konkurrerande teknologi införs på marknaden. Starka krafter verkar ofta för en fortsatt användning

UPPREPADE UTVÄRDERINGAR GER SÄKRARE RESULTAT

Att utvärdera medicintekniska produkter enligt HTA-principer är oftast av värde men kräver ett något annorlunda angreppssätt jämfört med utvärdering av läkemedel.

Ett svar på problemet med att den produkt man ska utvärdera hela tiden förändras är att göra iterativa (upprepade) utvärderingar, något som också rekommenderas i Europakommissionens riktlinjer för CE-märkning.

Enligt riktlinjerna ska uppföljande utvärderingar göras även efter introduktion på marknaden och under hela teknologins livscykel. Det är dock oklart hur dessa uppföljande utvärderingsrapporter kommer att användas, vilka utfallsmått de bör ha och om tillsynsmyndigheten (Läkemedelsverket) kan återkalla en produkts marknadstillstånd om det visar sig att den kliniska nyttan i rutinmässig användning inte motsvarade förväntningarna.

Iterativa utvärderingar är nödvändiga för att informera om teknologins aktuella status men att basera varje uppdatering på kliniska studier är knappast realiserbart och hur man än gör kommer rapporterna ofta att vara ett steg efter utvärderingsobjektets utveckling.

PRAKTISKT ANVÄNDBAR INFORMATION FÖR BESLUTSFATTARE

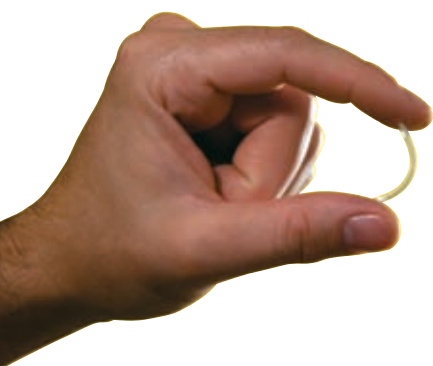
Vad vill då vårdens beslutsfattare ha? Jo, de vill ha praktiskt användbar information som underlättar beslutsfattandet. Att med traditionella HTA-metoder utvärdera ett undflyende mål är snudd på omöjligt och både utvärderare och beslutsfattare måste kanske tänka i andra banor där scenarier och modeller får ett större utrymme.

En enkel modell bör ställas upp redan på idéstadiet för att informera ägaren till idén om vilken förutsättning en innovation har att generera hälsoeffekter, bli kostnadseffektiv och få acceptans i vården. I modellen kan man integrera fler typer av information än den från regelrätta kliniska studier, till exempel praktikerkunskap och behandlingsresultat från närliggande teknologier. Modellen kan ge information om hur teknologin kommer att prestera under olika förutsättningar. Man kan tidigt avgöra vilka parametrar som har störst inflytande och var säkrare ingångsdata behöver genereras via kliniska studier.

I dag presenteras många innovativa produkter på sjukvårdsmarknaden utan att följas av ett kunskapsunderlag som möjliggör en skattning av teknologins värde i termer av patientnytta, vårdprocessnytta eller samhällsnytta. Ett gemensamt mål för de medicintekniska företagen, kommunerna, landstingen och vårdprofessionerna borde vara en införandeprocess som är ordnad och stöds av bästa tillgängliga information i varje beslutspunkt, även om delar av informationen inte alltid är statistiskt signifikant och fastställd i randomiserade kontrollerade studier.

KERSTIN ROBACK, UNIVERSITETSLEKTOR, INSTITUTET FÖR MEDICIN OCH HÄLSA, LINKÖPINGS UNIVERSITET, KERSTIN.ROBACK@LIU.SE





ONCE-YEARLY
VANTAS®
(histrelinacetat)

VANTAS IMPLANTAT TILL 12-MÅNADERS BEHANDLING AV AVANCERAD PROSTATACANCER

Den enda GnRH-agonisten för 1-års behandling



FÄRÖARNA

Onkologi bland lunnefåglar och grindvalar

”Långt ute i det kvicksilverfärgade världshavet ligger ett ensamt litet blyfärgat land.”

WILLIAM HESINSEN, DE FORTABTE SPILLEMAEND

Torshavns sjukhus är en av Färöarnas största arbetsplatser med 850 anställda. Visionen är att bjuda de knappt 50 000 färingarna en god hälsovård hemmavid, och när det inte är möjligt, att trygga vården genom gott samarbete med utländska sjukhus. På onkologiområdet samarbetar man sedan många år med svenska onkologer. Här följer en rapport från öriket mitt ute i Nordatlanten skriven av överläkare **Mef Nilbert**, Skånes onkologiska klinik, Lund, överläkare **Lene Jarlback**, Onkologisk avdelning, Herlev hospital, Köpenhamn och sjuksköterskan **Steinbjarta Dybczak**, Onkologmottagningen, Landssykhrahusi, Torshavn.



Färöarna – 18 gröna klippöar i Nordatlanten. Omgivna av ett till synes oändligt hav. Från sydspetsen på Suduroy till nordspetsen på Vidoy är det 113 km och från Mykines i väst till Fugloy i öst 75 km. Här finns 50 000 invånare och 70 000 får. Det är bedårande vackert. Gröna branter och höga, fristående basaltklippor (drangar), djupa grottor, smala vikar (gjógv) och väldiga stenblock, enligt traditionen förstenade vikingaskepp, som vaggar utanför kusten.

ISOLERAT GENOM ÅRHUNDRADEN

På 1800-talets mitt fanns ingen förbindelse från Färöarna mellan november och maj. Vid 1900-talets början fanns båtförbindelse med Danmark två gånger i månaden. I dag finns flera dagliga flygavgångar till Köpenhamn.

Färingarna, detta urnordiska folk, är och har alltid varit en liten folkgrupp. Under 1300-talet drog digerdöden fram över landet. Hela bygder tömdes. Därefter kom sjörövare. Färingar fördes som fångar ända till de nordafrikanska slavmarknaderna.

1380 hamnade Färöarna under Danmark, men styrdes från Norge. Under andra världskriget intogs Färöarna av brittiska trupper, men efter kriget, 1948, fick Färöarna visst självstyre. Det så kallade "hjemmestyret" är en kompromiss mellan Färöarnas önskan om självstyre och fortsatt "riskfelleskap" med Danmark. Lagtinget, den lokala riksdagen, är belägen i Tors-havn som är en av världens minsta huvudstäder med cirka 15 000 invånare.





Färingarna lever till största delen av fiske. De traditionella båtarna är både sjödugliga och eleganta. De liknar vikingaskepp och namnges efter antalet roddare – 8-mannfar, 10-mannafar etc. Det sägs att det finns tre hårda roddturer; efter doktorn, efter barnmorskan och rodden vid grindvalsjakten. Gamla regler och traditioner styr jakten, grindadráp. Grindvalen lever i flockar på mellan tio och hundra djur.

Upptäcker man flocken från land sprids nyheten snabbt, i dag med telefon och radio, förr med budbärare, eldar eller flaggor. Flocken drivs in mot en bukt och oron i flocken gör att valarna strandar. Man fångar några hundra grindvalar årligen medan stammen i nordöstra Atlanten beräknas till fler än 300 000 djur.

Söker man kulinariska upplevelser är det nog ändå fågel som gäller. På sommaren lunnefågel (lundir), på hösten stormfågel (havhaest). En medicinsk incident i sammanhanget var ett utbrott av "septembersjuka". Man förstod senare att sjukdomen var ornitos, spridd av sjuka papegojor som kastats över bord från en båt på väg från Sydamerika till den Europeiska exportmarknaden. Stormfågeln tog bytet, smittade sina ungar och sedan dem som från havsytan plockade och rensade fåglarna.

SVENSKA ONKOLOGER

Torshavns sjukhus (landssjúkrahúsi) är en av landets största arbetsplatser med 850 anställda och 200 sängplatser. Visionen

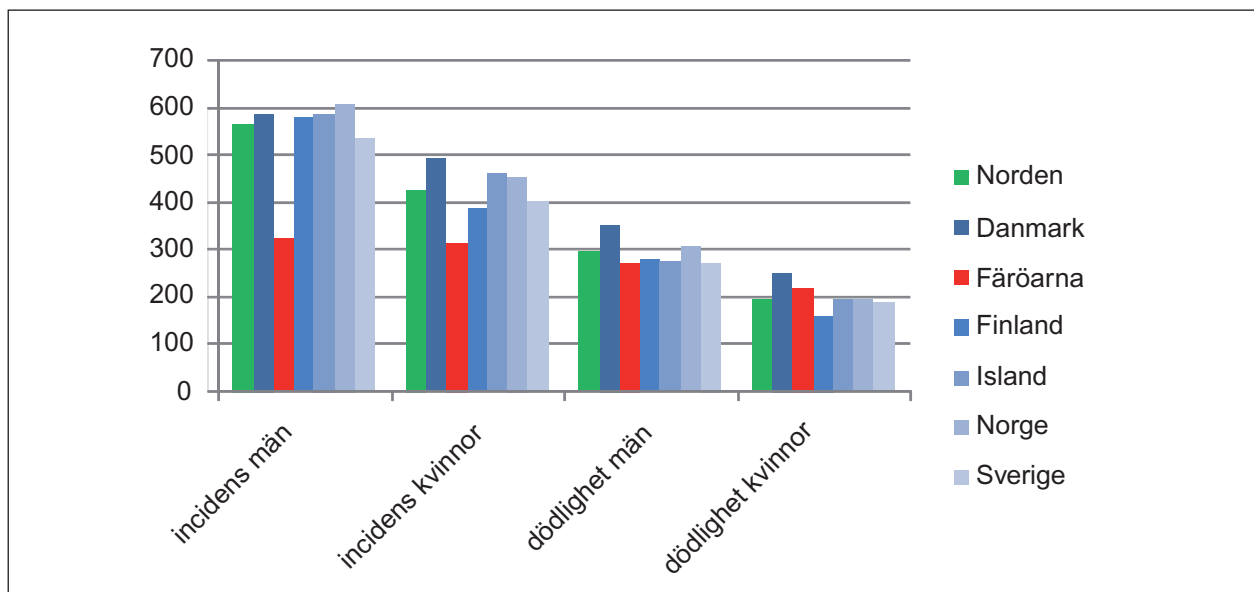
SVENSK-FÄRISK ORDLISTA

behandling	viðgerð
cancer	krabbamein
kolon	langi
feber	fepur
god dag	góðan dag
god tur hem	góðan túr heim
hur mår du?	hvussu hefur tú tað?
huvudvärk	høvuðpína
mår du illa?	hefur tú vaml?
ont i magen	búkpína
operation	skurðviðgerð
pankreas	brisið
patient	sjúklingur
infektion	bruni
sjuksköterska	sjúkrarøktarfrøðingur
sämre	verri
urinblåsa	bløðra

är att bjuda färingar en god hälsovård med behandling hemmavid och när det inte är möjligt att trygga vården genom gott samarbete med utländska sjukhus. Sjukhuset har årligen



CANCERINCIDENS PÅ FÄRÖARNA OCH ÖVRIGA NORDEN



Figur 1. Cancerincidens och dödlighet (per 100 000 invånare, 2001–2005) på Färöarna och i de Nordiska länderna. Åldersstandardiserade tal, justerat efter nordisk standard (Nordcan-databasen).

9 000 inläggningar, genomför cirka 24 000 röntgenundersökningar och har 35 000 ambulanta besök.

Även om man sedan många år primärt har vänt sig till Danmark märks Nordiskt samarbete i form av svenska onkologer, norska urologer, danska turnusläkare (motsvarar en AT-läkare i Sverige) och en isländsk kirurg. Vid sjukhuset finns en onkologmottagning som erbjuder vissa former av systemisk behandling och som håller i uppföljningen av många cancerpatienter.

Onkologmottagningen bemannas med 4–5 sjuksköterskor med specialutbildning inom onkologi. De har stor erfarenhet och gediget kunnande och styr med stort ansvar den medicinska onkologiska behandlingen och kontrollerna. Rutinkontroller och läkarsamtal handhas av en fast anställd läkare vid medicinkliniken, medan specialiserade funktioner tillvaratas via onkologer från Skånes onkologiska klinik, som måndag till onsdag varannan vecka bemannar mottagningen. Samarbetet har pågått i tre år.

Onkologens arbetsvecka startar söndag kväll med kvällsflyget till Vagars lilla flygplats. Under dessa dagar är patienter i behov av specialistbedömning bokade till mottagningen. Uppgifterna varierar från samtal, till kontroller och cytostatikaordinationer. Samarbetet har också medfört möjlighet att hålla en multidisciplinär konferens där nya patienter och recidivfall diskuteras samtidigt som behandlingen planläggs.

På tisdagsmorgnar står onkologen för undervisning av mediklinikkens läkare och sjuksköterskor. Patienter som ska erbjudas strålbehandling eller cytostatikakombinationer som inte ges på Färöarna eller patienter som behöver röntgenologiska specialundersökningar remitteras till Rigshospitalet i Danmark.

Färöarnas övriga sjukhus – i Klaksvík och på Suðuroy – har ett mindre antal palliativa platser. I Klaksvík finns urologkonsult från Danmark som sköter antihormonell behandling och kontroller av prostatacancer.

EFFEKTIVT PARARBETE

Liksom i Danmark möter man patienten tillsammans med en sjuksköterska. Detta pararbete är effektivt och givande för alla parter. När man tar så många beslut under de dagar onkologspecialist är på plats utgör sjuksköterskans närvaro också en kvalitetssäkring i form av en person som hört diskussionerna och övervägandena och kan svara på frågor om behandlingsplaner och utvärdering.

Sjuksköterskan kan också bistå med översättning vid behov även om samtal förs på en blandning av färiska, danska och skandinaviska. Färiska, som härstammar från vikingatidens Skandinaviska och har flera likheter med isländska, är det officiella språket som används i journaler och till exempel röntgen- och patologisvar.

Färöarna är ett litet samhälle. Här känner de flesta varandra. Nyheter även om sjukdom sprids snabbt. Alla behandlingsrum är enkelrum för att erbjuda avskildhet. Utsikten från sjukhusfönstren är slående. Havet som skiftar från djupblått till gråblått och lite längre bort ön Nolsøy. Det måste vara världens vackraste utsikt från en onkologisk behandlingsavdelning.

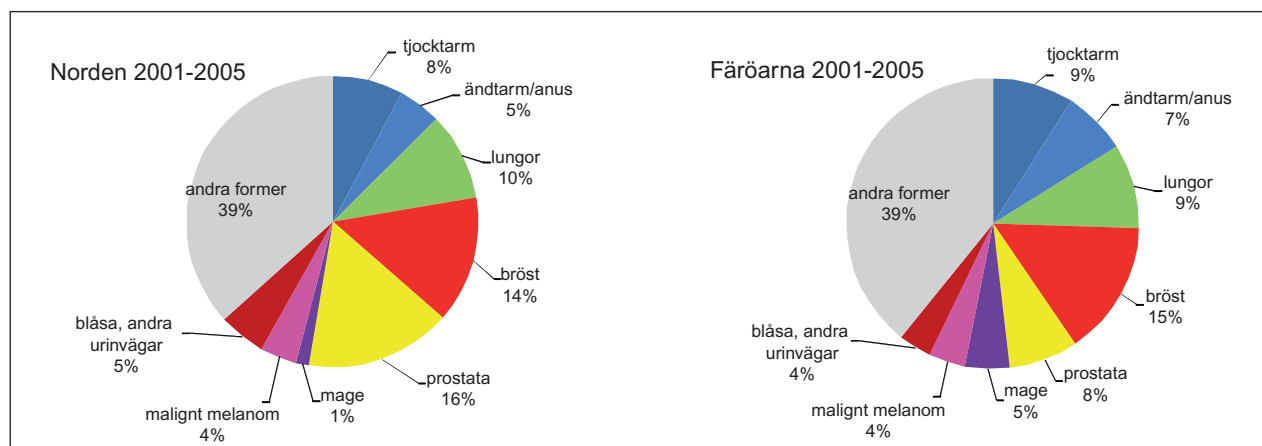
Men det gäller att planlägga behandlingen. Patienten kan ha två timmars båtresa hem. Det är fascinerande med ett samhälle vars huvudstad får allt färre invånare, medan allt fler väljer att bo i små bygder flera mil, och framför allt en båt- eller helikoptertur, från service.

Även om färöarna endast kan få utvalda behandlingar ”hemma” står det helt klart att de skall ha samma behandlingserbjudanden som om de bott i Danmark eller Sverige. Man drar sig därför inte för att åka till Danmark för en behandling som är indicerad, men inte finns tillgänglig hemmavid. Ingen strålbehandling finns på Färöarna.

Även om ett flertal behandlingsregimer erbjuds, inkluderar det till exempel inte cisplatin och taxotere. Man har så smått startat med målriktad behandling, men ger inte trastuzumab



CANCERFORMER PÅ FÄRÖARNA OCH I NORDEN



Figur 2. Fördelning av olika cancerformer på Färöarna och i Norden (2001-2005).

eller EGFR-hämmare. Det innebär att färingarna måste resa till Danmark för att få såväl vissa adjuvanta behandlingar som tredje linjens behandling, vilket förstås är tungt. Diskussioner förs om att ta upp fler behandlingar i Torshavn, men för att säkra detta krävs en onkolog som är närvarande oftare än i dag.

FÖRSTA FÄRISKA CANCERRAPPORTEN

2009 utkom den första färiska cancerrapporten – Krabba-meinsætlan – med syftet att stärka de cancerförebyggande insatserna och öka canceröverlevnaden. Den begränsade befolkningen gör statistiken något mindre säker än i övriga Nordiska länder. Registreringen har också haft vissa brister bland annat avseende systematisering och säkerställande genom dödsattester.

Eftersom många patienter också behandlas i Danmark riskerar man missa registrering i det färiska cancerregistret. Färöarna har en något lägre cancerincidens än övriga Norden, cirka 320 fall per 100 000 invånare, medan dödligheten ligger på samma nivå, 220–270 per 100 000 invånare. Detta medför livstidsrisker på 32 procent för män och 30 procent för kvinnor (vilket kan jämföras med 49 och 36 procent i Norden).

Risken att dö av cancer är på Färöarna 27 procent för män och 22 procent för kvinnor (i Norden 29 respektive 20 procent). Tumörspektrumet liknar det nordiska, om än med färre fall av prostatacancer. Översatt till absoluta tal diagnostiseras årligen cirka 50 GI-cancer, 20 bröstcancer, 20 urotelala cancer, 15 lungcancer och 15 gyncancer.

Bland de cancerförebyggande insatserna märks höga priser på tobak (tio procent är rökare) och alkohol, förbud mot att sola solarium före 18 års ålder, möjlighet till en halv timmes daglig fysisk aktivitet i skolor och på arbetsplatser och kampanjer för sunda kostvanor bland barn och ungdomar. Befolk-

ningsscreening finns för cervixcancer, skall startas för bröstcancer och diskuteras för kolorektalcancer.

DÖD I GENETISKT ISOLAT

Färöarnas isolerade läge har bidragit till att dagens befolkning härstammar från en liten genpool. Detta fick dramatiska konsekvenser för något år sedan när man upptäckte att ett antal oförklarade dödsfall hos unga människor kunde förklaras av den ärftliga sjukdomen CTD (carnitine transporter defect), även kallad Färösjukan. Sjukdomen som är recessivt ärftlig är ovanlig och drabbar cirka en på 100 000 i världen, medan siffran på Färöarna är en på 200. Drabbade individer saknar karnitin, vilket leder till förändrad fettsyremetabolism, påverkan på energiomsättningen och risk för plötslig hjärtdöd.

Den nya kunskapen har fått stora konsekvenser genom att genetisk testning erbjudits hela befolkningen. Halva befolkningen har testats och den biobank som därmed genererats ger unika forskningsmöjligheter inom det molekylära-epidemiologiska fältet. Den framsynthet och öppenhet som präglar hanteringen av CTD-frågan, den utbredda genetiska testningen och möjligheten att genom behandling minska sjukdomsriskerna kommer sannolikt att leda till att förändra färingarnas syn på hur genetisk diagnostik kan förebygga sjukdom.

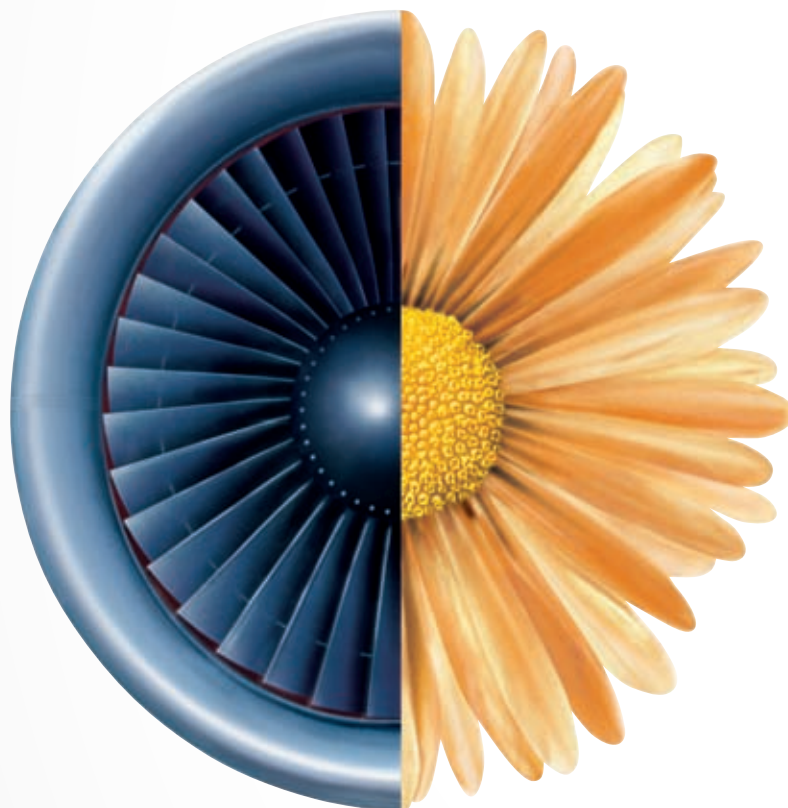
Efter en dag på mottagningen är det en härlig upplevelse att vandra i denna lilla huvudstad, förbi hamnen, utmed havet och genom smala gränder med torvklädda tak. Man tänker tillbaka på dagens möten: Johannes av Skarði, Adrian í Vagar, Maria úti Gjðgv. Alla dessa fascinerande, vänliga och hjälpsamma människor som valt att bo på en av världens utposter, det lilla blyfärgade landet långt ute i det kvicksilverfärgade havet.

MEF NILBERT, ÖVERLÄKARE, SKÅNES ONKOLOGISKA KLINIK OCH LUNDS UNIVERSITET, LUND

LENE JARLBACK, ÖVERLÄKARE, ONKOLOGISK AVDELNING, HERLEV HOSPITAL, KÖPENHAMN

STEINBJARTA DYBCZAK, SJUKSKÖTERSKA, ONKOLOGMOTTAGNINGEN, LANDSSYKRAHUSI, TORSHAVN

**EFFEKTIVT MOT SVÅR SMÄRTA
MOTVERKAR OPIOIDINDUCERAD OBSTIPATION**



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® (oxikodon/naloxon) innehåller en opioid.

Indikation: Svår smärta där endast opioider erbjuder tillräcklig analgetisk effekt. Med opioidantagonisten naloxon motverkas opioidinducerad förstoppning genom att oxikodons lokala effekt i tarmen blockeras. N02AA55. ♦ Beroendeframkallande medel. Iakttag största försiktighet vid förskrivning av detta läkemedel. **Targiniq®** depottabletter 5 mg/2,5 mg, 10 mg/5 mg, 20 mg/10 mg och 40 mg/20 mg, 28 och 98 st. **R_s, (F)**. Texten är baserad på produktresumé: För depottabletter 10 mg/5 mg och 20 mg/10 mg 10-03-12, för depottabletter 5 mg/2,5 mg och 40 mg/20 mg 11-01-31. För mer viktig information och pris se www.fass.se. Begränsning av subvention: Begränsas till patienter som redan behandlas med oxikodon och trots pågående laxativ behandling har besvärande förstoppning.

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

 **TARGINIQ®**
OXIKODON/NALOXON



Onkologidagarna 2011 i Göteborg

TROJANSK HÄST OCH KONST

Trojanska hästar och konst var två slående metaforer vid årets Onkologidagar på biograf Draken i Göteborg i slutet av mars. Alan Coates, Australien, beskrev T-DM1 som en trojansk häst som kombinerar HER2-blockaden och samtidigt lurar med sig ett högpotent cytostatikum av mikrotubulidrivattyp. Medan Tony Lomax, Schweiz, jämförde protonterapiens färggranna bilder med Magrittes äppelbilder, med slutsatsen att det finns många fler vackra tavlor för protonterapi att måla. Överläkare **Elisabet Lidbrink** refererar här de första två dagarna.

Det var ett bra program onkologiska kliniken, Göteborg, hade fått ihop för Svensk onkologisk förenings årliga onkologidagar! Det arrangerande teamet bestod av **Per Karlsson**, **Jan Nyman** och **Britt-Marie Swahn**, alla tre läkare på onkologiska kliniken, Sahlgrenska universitetssjukhuset. Mötet utspelade sig på den gamla biografen Draken, ett bra centralt läge på Järntorget. Det sociala programmet var trevligt med mingel i det anrika börshuset ons-



MÅLANDE BILDER PÅ KONFERENS

dag kväll och middag på Trädgårdsföreningen torsdag kväll.

- Mötet inleddes med en state of the art-föreläsning om sarkom av **Tina Linder-Stragliotto**, onkologiska kliniken, Karolinska universitetssjukhuset, Solna. Hon redogjorde för den behandling som i dag erbjuds patienter med sarkom. Sarkompatienterna är få i relation till patienter med andra tumörer, sarkom utgör en procent av tumorsjukdomarna.

Gruppen av sarkom är dessutom oerhört heterogen och behandlingen kompliceras av att sarkom kan uppträda var som helst i kroppen, vilket givetvis gör det svårare att ge en enhetlig behandling.

Bristen på evidens för olika cytostatikaregimer är därför stor. De randomiserade studierna är få jämfört med andra tumörgrupper. I stället för randomiserade studier har man behandlingsprotokoll inom ramen för Scandinavian Sarcoma Group (SSG). Tina Linder-Stragli-

otto redogjorde för SSG XX en multicentrisk studie (behandlingsprotokoll) där högmaligna sarkom med hög recidivrisk kan inkluderas och erhålla adjuvant kemoterapi med ifosfamid och doxorubicin. Studien är inte randomiserad utan man är hänvisad till att jämföra med historiska kontroller. Tina Linder-Stragliotto gick också igenom behandlingsprinciperna för GIST-tumörer men det refereras inte här eftersom föregående nummer av OIS innehåller en

MÅLRIKTAD TERAPI GENOM HISTORIEN

TARGET	SINCE	TRIALS
ER	More than a century	3rd order: refinement of therapies
HER 2	Decades	2nd order: combined blockade
Angiogenes	Decades	Still looking
DNA repair	Current	About to look

Faktaruta 1. Alan Coates beskrivning av målriktad behandling i ett historiskt perspektiv.

bra översikt av Mikael Eriksson, onkologiska kliniken i Lund.

BRÖSTCANCER GENOM HISTORIEN

Årets två Jan Waldenströmföreläsare var Alan Coates, International Breast Cancer Study Group, School of Public Health, University of Sydney, Australien, och Richard Gelber, biostatistiker från Harvard Medical School, Boston, USA.

- Alan Coates presenterade en genomgång av bröstcancerbehandlingens historia "The evolution of targeted adjuvant breast cancer treatment". Han inledde med att beskriva målriktad behandling vid bröstcancer ur ett historiskt perspektiv, från östrogenreceptorn ER, som varit känd i mer än ett sekel, via HER2 och angiogenes till DNA-reparationsmekanismen som håller på att utvecklas som mål för nya terapier just nu (faktaruta 1).

Evidens och kunskap avseende hormonell behandling av hormonreceptorpositiv bröstcancer är omfattande men fortfarande saknas data på flera områden. Ett exempel: Vilken aromatashämmare skall man erbjuda sin patient? I ACOSOG Z1031-studien randomiserades de ingående postmenopausala kvinnorna till neoadjuvant behandling, antingen exemestan, letrozol eller anastrozol. Kliniskt svar var högst för letrozol men sänkningen av proliferationsmarkören KI67 var likvärdig för de tre drogerna.

Andra neoadjuvanta studier där man bedömt effekt av behandling med upprepade KI67-analyser har visat att aromatashämmarna är överlägsna tamoxifen för att sänka KI67, men de har inte visat på skillnad mellan aromatashämmarna. FACE-studien adresserar frågan

vilken av adjuvant anastrozol och letrozol som har bäst effekt, men vi får vänta på resultaten.

En annan viktig fråga är om premenopausala kvinnor skall erbjudas förlängd hormonbehandling. M17-studien talar för detta. I den studien ingick en del kvinnor som var premenopausala från start och de hade klar nytta av förlängd hormonbehandling med letrozol.

Den nu pågående SOLE-studien är ett bra exempel på innovativt tänkande. Att ge letrozol efter en tids seponering kan häva uppkommen letrozolresistens har man sett i cellinjer. I SOLE-studien seponeras letrozol under tre månader årligen jämfört med kontinuerlig letrozolbehandling.

Aktuella studier avseende HER2-positiv bröstcancer visar på att det alltid lönar sig att kombinera läkemedel för att förstärka blockaden av HER2, som att addera lapatinib till trastuzumab och att addera pertuzumab till trastuzumab.

T-DM1 beskrev Alan Coates som en trojansk häst som kombinerar HER2-blockaden och samtidigt lurar med sig ett högpotent cytostatikum av mikrotubuliderivattyp. T-DM1 är ett läkemedel som kombinerar antikroppen herceptin och ett cellgift DM1. Tanken att slippa ge systemisk kemoterapi till de med HER2-positiv bröstcancer är onekligen lockande! Forskningen kring PARP-hämmarna är ännu i sin början. PARP-hämmarna påverkar celler med störd

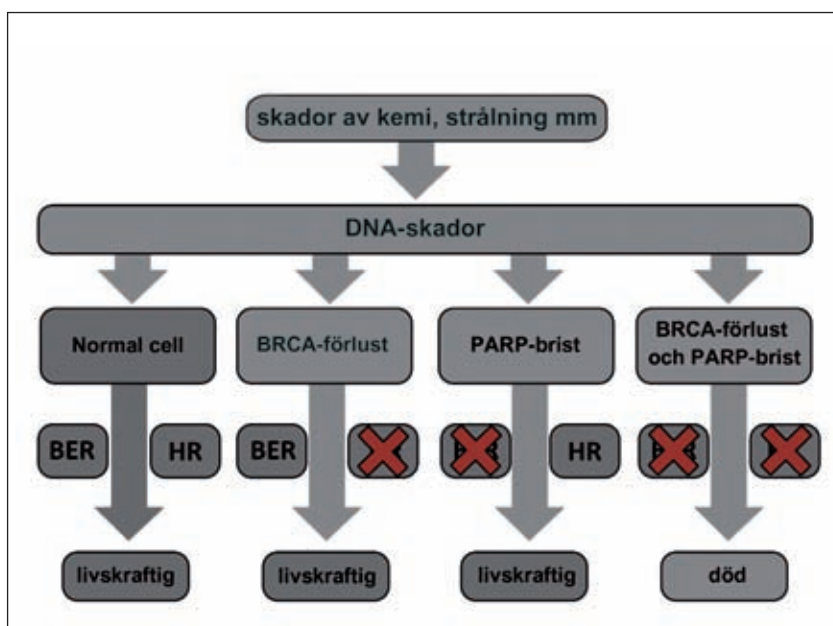
"Evidens och kunskap avseende hormonell behandling av hormonreceptorpositiv bröstcancer är omfattande men fortfarande saknas data på flera områden."



Antikroppen trastuzumab smyger in DM1 i cellen likt en trojansk häst

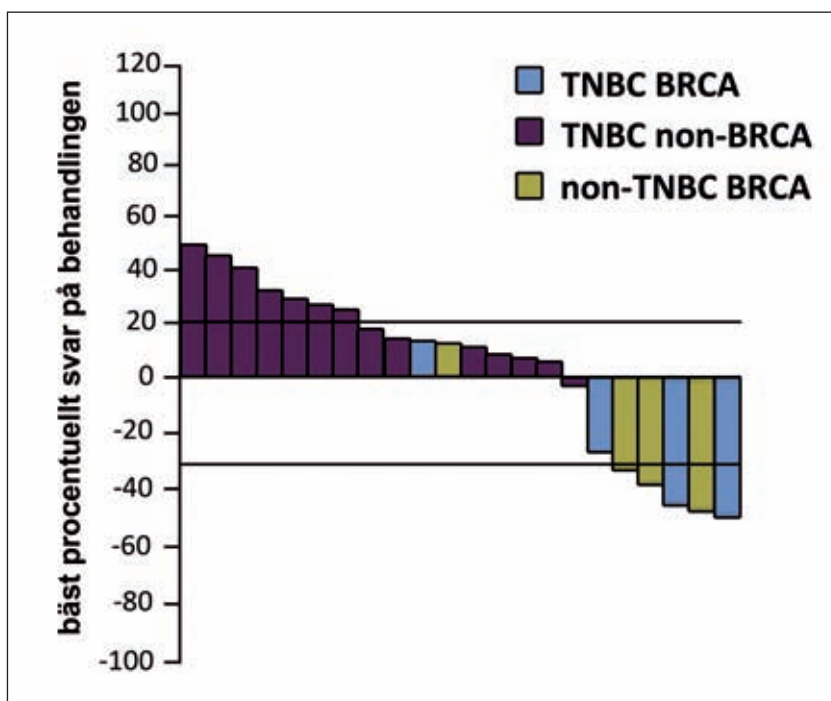


DUBBELT ANGREPP BEHÖVS FÖR ATT UPPNÅ CELLDÖD



Figur 1. Parphämmarna dödar celler med abnorm DNA-reparation. Celldöd uppstår när målet angrips från två håll. Om målet angrips från ett håll enbart inträffar ej celldöd. HR=homolog rekombination (BRCA1-beroende), BER=basexcisionsreparation (PARP-beroende).

OLIKA TUMÖRERS RESPONS PÅ PARP-HÄMMARE



Figur 2. De trippelnegativa BRCA-muterade tumörerna svarar bäst på PARP-hämmare. TNBC=trippelnegativ bröstcancer.

DNA-reparation. Effekten av PARP-hämmare är störst vid trippelnegativ BRCA-muterad bröstcancer och förhoppningen om ett effektivt läkemedel vid icke BRCA-muterad trippelnegativ bröstcancer har i viss mån grusats (figur 1, 2).

Sunitinib har inte infriat förväntningar vid bröstcancerbehandling men sorafenib i kombination med capecitabin är lovande och flera studier är på gång.

Alan Coates drog följande slutsatser, här återgivna i original:

- **Oestrogen receptor remains the most rewarding target - expressed in a majority of cases.**
- **HER2 valuable already, may do better- only in the majority with HER2-positive disease.**
- **Angiogenesis remains an elusive target.**
- **DNA repair limited so far to BRCA1/2 carriers.**

SUBGRUPPSANALYS HJÄLPER TILL

- Richard Gelber redogjorde noggrant för risker och vinster med subgruppsanalyser avseende målriktade terapier för bröstcancer i sin föreläsning "The evolution of targeted adjuvant breast cancer treatment: the role of subgroup analyses".

Subgruppsanalyser definieras som jämförelsen mellan två eller fler behandlingar i en subgrupp av en studiepopulationen. Oftast är det ålder, kön, prognostiska och prediktiva faktorer som subgruppsanalyser är baserade på. Det är vanligt att man gör subgruppsanalyser på bröstcancerstudier. Sannolikheten att man får falskt positiva fynd ökar ju fler subgrupper man har.

Om man gör 14 subgruppsanalyser har man mer än 50 procents chans att få fram signifikant nytta för åtminstone en av grupperna. På så sätt hittar man lätt en subgrupp som verkar ha nytta av behandlingen. Om man skall göra subgruppsanalyser skall dessa vara definierade i förväg. Trots alla risker som finns med dessa analyser ansåg Richard att subgruppsanalyser har sin plats, utan dem kan man missa att behandlingar kan ha olika effekt i olika populationer. De kan också ge oss idéer om hur man skall gå vidare med nya bra forskningsprojekt.

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

Vår vision för Sverige är att:

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

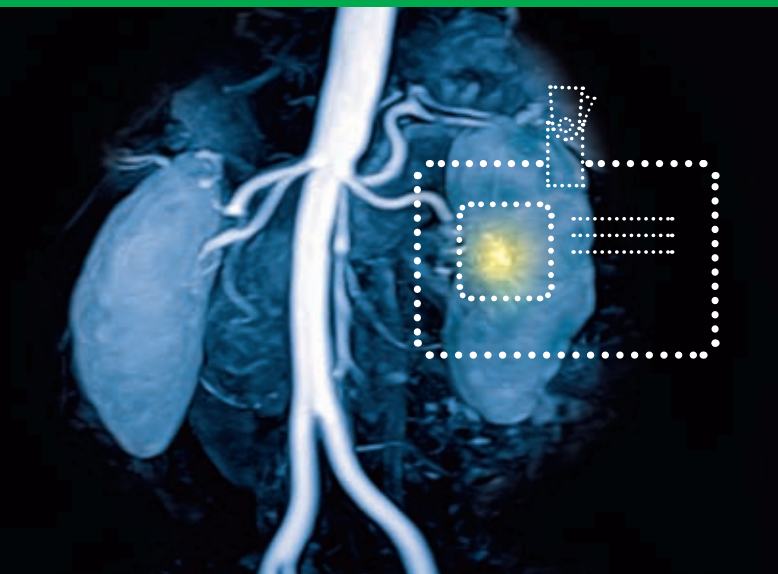


Vårt fokus är att översätta potentialen i våra läkemedel till bästa nytta för dem som behöver det.

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

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

Tillsammans kan vi göra det möjligt.



AROMASIN®
exemestan tabletter

TORISEL®
(temsirolimus) injektion

CAMPTO®
irinotecan

SUTENT®
sunitinibmalat



Aromasin® (exemestan) 25 mg tablett. Indikation: Aromasin är indicerat för adjuvant behandling av postmenopausala kvinnor med tidig östrogenreceptorpositiv bröstcancer efter 2-3 års initial adjuvant tamoxifenbehandling. Aromasin är indicerat för behandling av avancerad bröstcancer hos kvinnor i naturligt eller inducerat postmenopausalt tillstånd med sjukdomsprogress efter anti-östrogen behandling. Effekt har ej visats hos patienter med negativt status beträffande östrogenreceptorer. Förpackningar: Tablett 25 mg, 30 respektive 100 tabletter; Pris: 30 styck blister, 1324,50 kr; 100 styck blister, 3994,50 kr Datum för översyn av produktresumén var 2008-12-10. För mer information se www.fass.se; <http://www.fass.se>.

Sutent® (sunitinibmalat). Rx. Ingår i läkemedelsförmåner. Metastaserad njurcellscancer (mRCC): "SUTENT är indicerat för behandling av avancerad och/eller metastaserad njurcellscancer (mRCC)". Gastrointestinal stromacellstumör (GIST): "SUTENT är indicerat för behandling av ej resektabel och/eller metastaserad malign gastrointestinal stromacellstumör (GIST) efter terapivikt med imatinibmesylat på grund av resistens eller intolerans". Neuroendokrina tumörer i pankreas (pNET) SUTENT är indicerat för behandling av inoperabla eller metastaserade, väl differentierade, progredierande, neuroendokrina tumörer i pankreas hos vuxna. Erfarenheten från SUTENT som första linjens behandling vid pNET är begränsad. Förpackningar: 12,5 mg kapslar 30 st/blister 28 st, 25 mg kapslar 30 st/blister 28 st, 50 mg kapslar 30 st/blister 28 st. För mer information se www.fass.se. Februari 2011.

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

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

OTH110401PSE04



Några kloka råd från Richard Gelber, som jag gärna vill återge i original:

Först om subgruppsanalys:

"When subgroup analyses are properly conducted, presentation of their results can be informative."

"Avoiding any presentation of subgroup analyses because of their history of being overinterpreted is a steep price to pay for a problem

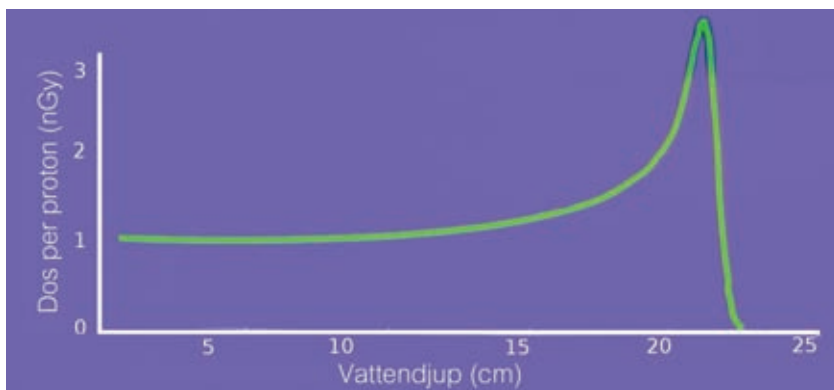
that can be remedied by more responsible analysis and reporting." (Lagakos NEJM 354: 1667)

Sedan Richard Gelbers råd till forskaren när de planerar för subgruppsanalyser i sina studier:

- Is there a specific question of special interest? Make it a secondary end-point of the trial.
- Is heterogeneity across several specific

baseline characteristics of particular interest? Then single these out and relegate other subgroup analyses as "exploratory".

PROTONSTRÄLENS BRAGGTOPP



Figur 3. Protonstrålens karakteristiska braggtopp. När man strålbehandlar med protoner utnyttjar man braggtoppen det vill säga det faktum att stråldosen sjunker extremt snabbt efter högsta dos till skillnad från sedvanlig fotonstrålning.

PROTONTERAPI MINIMERAR DOSEN TILL RISKORGANEN

• **Tony Lomax**, Centre for proton therapy, Paul Scherrer Institute, Schweiz, höll en sprudlande, entusiasmerande föreläsning om protonterapi till minne av Elias Bervens. "This is not an apple: The art and science of proton therapy" var rubriken på hans föreläsning. This is not an apple syftar på Magrittes målning *Ceci n'est pas une pomme* (det vill säga att en bild på ett äpple inte är något äpple, det är en *bild* på ett äpple).

Konsten med god radioterapi är att koncentrera sin stråldos i tumören och minimera dos till omgivningen och med protonterapi lyckas man betydligt bättre med detta. Djupdoskurvan för protoner är sådan att man med en viss energi på strålen får en hög dos på ett exakt djup.

Dosen faller efter detta snabbt till noll i en så kallad braggtopp (figur 3).

Rekommenderad lindring vid långvarig smärta såsom smärta vid cancer*

- Stor prisskillnad – kostnaden för Dolcontin® (morfinsulfat) är lägre än för Oxycontin®.²
- Vid måttligt nedsatt njurfunktion kan Dolcontin användas i reducerad dos och patienten bör utvärderas noggrant avseende biverkningar. För patienter med manifest njursvikt avråds användning av Dolcontin.¹
- Dolcontin har ett brett sortiment med olika beredningsformer och styrkor, som även inkluderar burk för dosdispensering.²

DOLCONTIN®

morfinsulfat

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

Indikation: Långvarig svår opioidkänslig smärta såsom smärta vid cancer. Dolcontin depottabletter 5,10,30,60,100,200 mg. Dolcontin depotgranulat till oral suspension dospåse 20,30,60,100 mg. Dolcontin Unotard 30,60,90,150, 200 mg. Senaste översynen av informationen 2008-10-20. För ytterligare information, se www.fass.se. Pfizer AB, 191 90 Sollentuna, Tel 08-550 520 00, www.pfizer.se.

Beroendeframkallande medel.

✧ Iakttag största försiktighet vid förskrivning av detta läkemedel.
Narkotiskt analgetikum

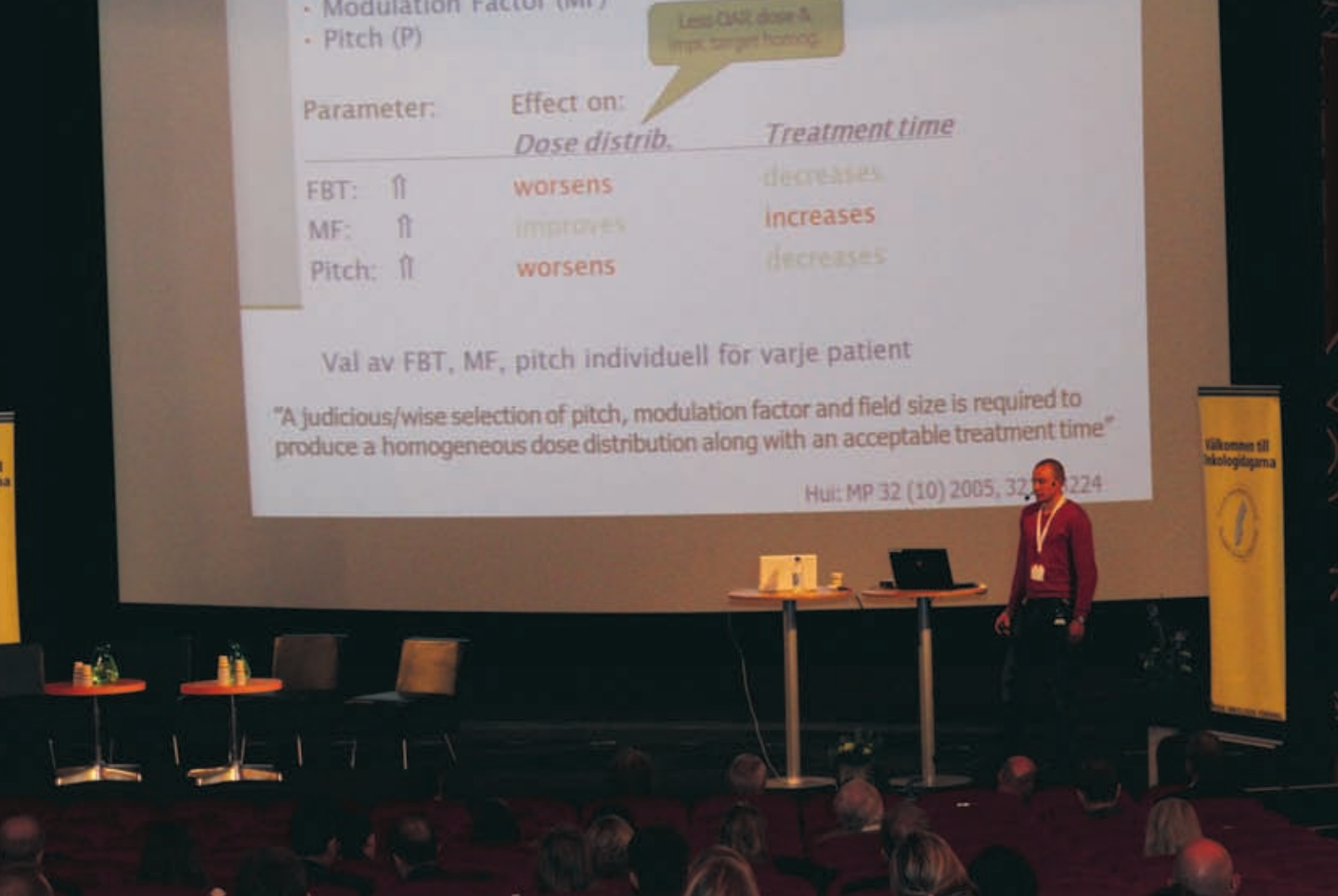
✧ R_x
N02A A01

* Dolcontin finns med på 18 av 21 rekommendationslistor.

Referenser 1. Dean, M, Opioids in Renal Failure and Dialysis Patients, Journal of Pain and Symptom Management. 2. www.fass.se, www.tlv.se mars 2011.

Priserna är baserade på genomsnittsdos DDD (definierad dygnsdos enligt WHO). Oxycontin DDD-dos beräknat på 10 mg* 7,5, vilket ger 35,78 kr/dag; Dolcontin beräknat på 10 mg* 10 ger 12,80 kr/dag.

Pfizer

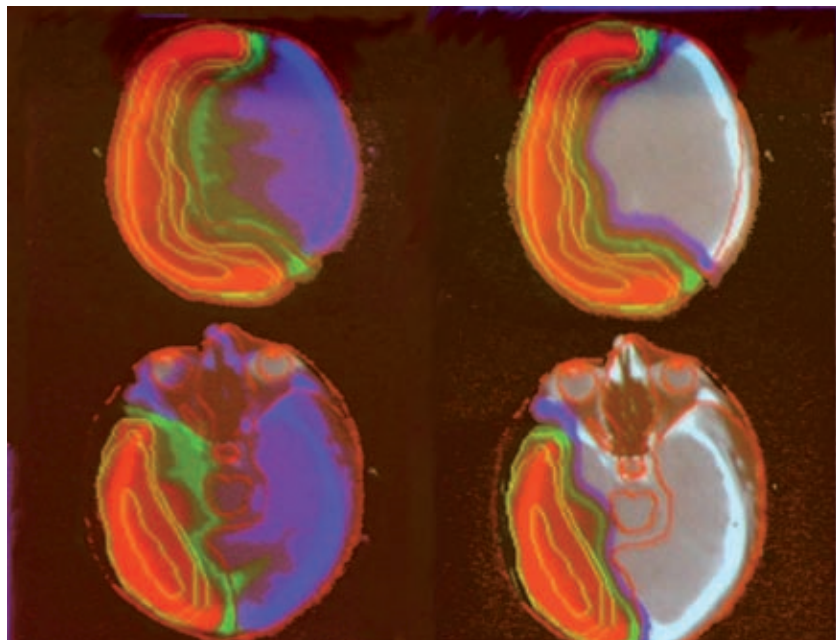


Genom att använda olika energier på protonstrålarna kan man få önskad dos i önskat område och minimera strålning runtomkring. IMRT (intensitetsmodulerad radioterapi) kan också göras med protonstrålar och kallas då IMPT (intensitetsmodulerad protonterapi). Exemplet med meningiombehandlingen i figur 4 visar på vinsten med IMPT – den friska delen av hjärnan får ingen strålning.

Avsevärda problem finns även med protonbehandling. Patientens inre organ ligger inte helt still. Andningsrörelserna fortplantar sig ner i hela buken vilket leder till förskjutning av fältet. Patientens viktuppgång eller viktnedgång under behandling kan få avsevärda konsekvenser och när gränsen till riskorgan är knivskarp i ursprungligt dosplan kan ett litet fel betyda mycket.

Protonterapi är speciellt befogat att använda vid tumör nära öga och synnerv. Man måste då se upp med innehållet i näskaviteterna, den planerade dosen kan hamna fel om exempelvis sinus maxillaris vätskenivåer ändrar sig under behandlingens gång. En annan risk för feldosering uppstår om tumören krymper signifikant under behandlingens

INTENSITETSMODULERAD PROTONTERAPI VID MENINGIOM JÄMFÖRT MED TOMOTERAPI



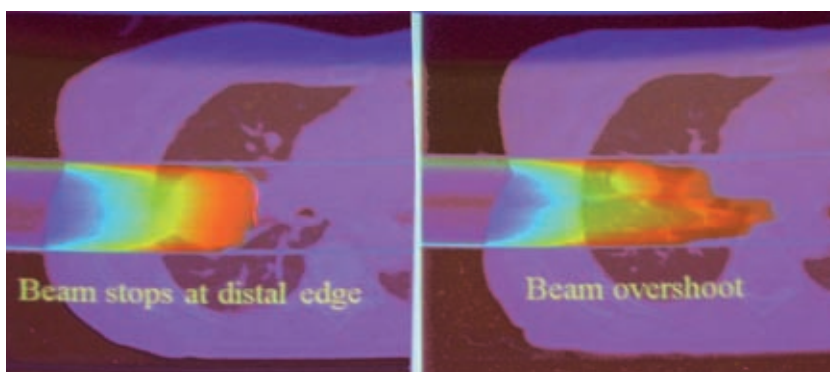
Figur 4. Med intensmodulerad protonterapi (IMPT) får man önskad dos i tumören och kan spara den friska delen av hjärnan helt. Bilderna till vänster visar behandling med tomoterapi som ger en god dos till tumören till höger i hjärnan och en låg dos i friska delen av hjärnan (blå färg). De två bilderna till höger visar dosplanering med IMPT och den friska delen av hjärnan får ingen dos (grå färg).

gång – protonstrålen som i början av behandlingen upphör vid tumörens distala del fortsätter då längre in och hamnar i riskorganen i stället (figur 5).

Slutord med paralleller till konsten från Tony Lomax:

- *Like Magritte's apple, protons and IMPT can paint beautiful pictures.*
- *But reality can be somewhat different to the painted (calculated) picture.*
- *The art of proton therapy then, is to calculate plans in a way such that they reflect reality as much as possible.*
- *For this, we need to understand the causes and effects of range uncertainties and organ motions.*
- *Consequently, like in art, there is much interesting and beautiful work still to be done in proton therapy.*

• **Håkan Nyström**, fysiker och projektledare för Skandionkliniken redogjorde för det som snart är en verklighet. Skandionkliniken är en hypermodern protonanläggning under byggnation i Uppsala. När den är igång kommer alla onkolog-



Figur 5. Under strålbehandlings gång kan tumören minska i storlek, med protonterapi hamnar då dosen fel och ny targetinriktning och omplanering måste göras.

kliniker att kunna skicka utvalda patienter dit för protonterapi.

En fråga han lyfte var om man skall använda protonterapi utan att det finns evidens från randomiserade fas III-studier. Svaret på frågan är ja! För utvalda tumörer är protonterapi odiskutabelt bra – man sänker dosen till riskorganen och kan då ge en högre tumördos – knappast något som ifrågasätts.

Tanken med Skandionkliniken är att patienterna förbereds på hemmakliniken, det vill säga man gör dosplanering och fixering där. När patienten kommer till Skandionkliniken påbörjas strålbehandlingen direkt. Kommunikationen mellan hemmakliniken och Skandionkliniken sköts via videokonferenser.

Principen för taxesättning blir sådan att man uppmuntrar remittering av

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 fyllt 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 fyllt 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.



medicinska skäl, inte ekonomiska eller budgetmässiga.

50 procent av Skandionklinikens årliga driftskostnader läggs ut som ett abonnemang på landets landsting/regioner i relation till befolkningsstorleken. 50 procent av den årliga driftskostnaden läggs ut som en kostnad per fraktion. Ett patienthotell kommer att finnas i själva kliniken.

MER OM STRÅLBEHANDLINGAR

- **Mirjana Josipovic**, Rigshospitalet, Köpenhamn, visade i sin föreläsning "Management of respiratory motion in radiation therapy" på olika möjligheter att komma förbi problemet med dosplaneringssvårigheter på grund av patientens andning.

Respiratory gating är begreppet för tekniken att strålbehandla under en viss del av patientens andning. Det är väl känt för till exempel bröstcancer att man måste lägga på marginaler på minst fem millimeter för att kompensera för patientens andning. Använder man gating-tekniken kan man ha mindre marginaler och för en bröstcancerpatient kan man undvika bestrålning av hjärtat.

Strålbehandling på maximal inandning gör att målområdet kommer längre ifrån hjärtat än vid utandning. I Sverige används gating för vänstersidig bröstcancer på några kliniker. Gating används i Danmark också på lungcancer.

- **Gunnar Westman**, onkolog, Rigshospitalet, Köpenhamn, presenterade Rigshospitalets strålbehandlingsavdelning. I Danmark har man de senaste åren satsat kraftfullt på onkologin och man har nu resurser att behandla alla vänstersidiga bröstcancerpatienter som skall ha lokoregional strålterapi med gating-tekniken. På så sätt får man också möjlighet att behandla de parasternala körtlarna med mindre risk för hjärt- och lungkomplikationer.

Vissa patienter med högersidig bröstcancer där det är viktigt att reducera dosen till lungan får också behandling med denna teknik. Tilläggas bör också att Rigshospitalet i stort sett har obegränsad tillgång till PET (positronemissionstomografi) för sin dosplanering.

- **Kristoffer Petersson**, doktorand, medicinsk strålningsfysik, Lund, berättade att tomoterapi är en idealisk teknik för vissa tumörer som exempelvis med-

ulloblastom där hela ryggmärgen skall strålbehandlas. Man får en näst intill perfekt dosfördelning. En sådan behandling tar dock mycket lång tid, ända upp till 20 minuter. Vid strålning mot en konvex yta som till exempel strålbehandling mot skalpen när man inte vill ha någon dos i hjärna är tomoterapi utmärkt. Med tomoterapi kan man också behandla flera olika målområden samtidigt. Tomoterapi har sin plats men på grund av långa behandlingstider, att det är komplicerat och att optimeringen är tidskrävande är denna behandlingsform inget för rutinstrålbehandling (läs artikel om tomoterapi sid 32).

- **Stefan Bergström**, onkologiska kliniken, Gävle sjukhus, informerade om Rapid Arc som införts på hans klinik. Man hade egentligen tänkt införa IMRT men valde i stället Rapid Arc som är ett betydligt enklare alternativ. Att införa IMRT är en lång resurskrävande process. Rapid Arc kom igång efter sex veckors introduktion. En stor fördel med Rapid Arc är att behandlingstiden är kort, några minuter bara. För patienter som får panik i mask är detta ett stort plus!



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

Rapid Arc-terapin ger god doskonformitet och är mer vävnadssparande än konventionell behandling. Noggrannheten i behandlingen ökar eftersom behandlingstiden är så kort. Man minskar också risken för sekundärstrålning vilket på sikt minskar risken för sekundära cancrar. Planering och behandling är enkel och det går utmärkt att strålbehandla stora tumörer.

Man har i Gävle behandlat fler än 80 prostatapatienter med Rapid Arc-tekniken.

INTRESSANT OM MÅLRIKTAD TERAPI

• Efter denna rad med intressanta kliniskt praktiska strålbehandlingsföreläsningar fick vi lyssna på en föreläsning om målriktade terapier av **Arne Östman**, CCK, Karolinska institutet, Solna. Arne Östman är en bra pedagog som också lyckades fånga auditoriets intresse i sin genomgång av de ökande möjligheter som finns att behandla cancer genom att vi allt mer förstår de mekanismer som kan ge upphov till cancer.

Han delade in sin föreläsning i fyra delar: tumörbiologi, nya droger och dess verkningsmekanismer, vikten av matchning mellan drog och patientens tumör och resistensmekanismer.

Nya droger kommer in i kliniken med en rasande fart. Man måste förstå

mekanismer och att använda rätt drog för en specifik tumör. Ett bra exempel på detta är till exempel vikten att veta om EGF-receptorn är muterad eller inte vid icke-småcellig lungcancer. Gefitinib fungerar bara om EGF-receptorn är muterad. I de första prövningarna på lungcancer som gjordes med gefitinib fann man ingen effekt. Först senare förstod man att det berodde på att patienter med icke muterad EGF-receptor ingick i prövningarna.

Trastuzumab ges bara till HER2-positiv bröstcancer eller HER2-positiv ventrikeltcancer. Vemurafenib fungerar på melanom med mutation i BRAF. Crizotinib (ALK-hämmare) har effekt vid icke-småcellig lungcancer med EML4-AK-translokation. Utvecklingen av hedgehoghämmare fokuserar på maligniteter med hedgehogmutationer, till exempel medulloblastom. PARP-hämmare fungerar för äggstockscancer om BRCA-mutation finns.

Arnes sista bild sammanfattar dagens läge: man har hunnit en bra bit på väg men mycket återstår (figur 6)!

• **Tommy Fornander**, onkologiska kliniken, Karolinska universitetssjukhuset, Solna, gick igenom vad vi lärt oss fram till i dag avseende bröstcancer och målriktade behandlingar:

- Trastuzumab är mycket effektivt vid metastatisk bröstcancer.
- Trastuzumab bör ges tillsammans med cytostatika.
- Trastuzumab halverar återfallsrisken adjuvant i kombination med cytostatika.
- Trastuzumab adjuvant bör ges samtidigt med cytostatika.
- Hjärttoxiciteten med trastuzumab är hanterbar.
- Bevacizumab kan förlänga respons men inte överlevnad vid metastatisk bröstcancer.
- Sunitinib är utan effekt vid metastatisk bröstcancer.
- Lapatinib har begränsade effekter i kombination med cytostatika.
- Pertuzumab har lovande effekter i kombination med cytostatika.
- Dual therapy (två antikroppar) kan ge patologisk komplett remission utan cytostatika.
- Gefitinib är troligen inte effektiv vid bröstcancerbehandling.

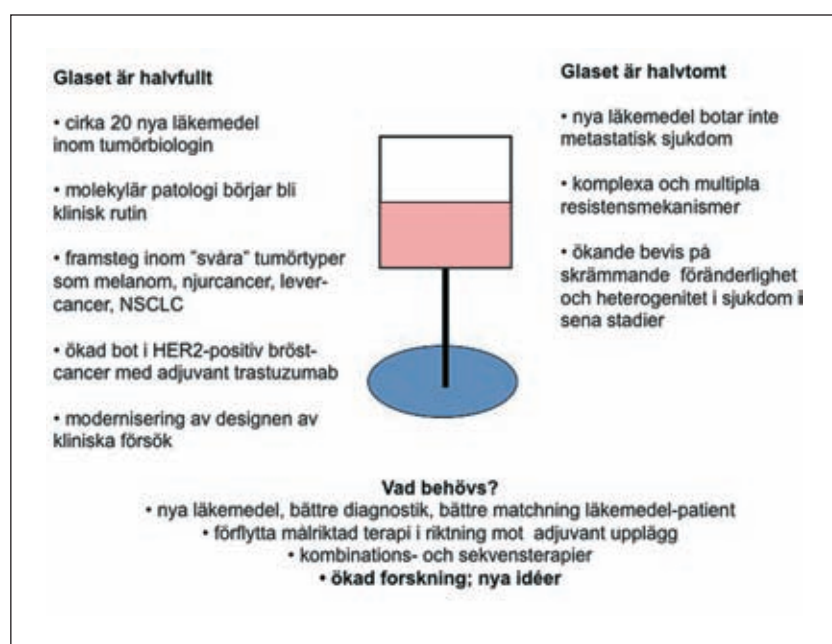
Ytterligare en i raden av bra föreläsningar denna mastiga torsdag var **Mef Nilberts**, Onkologiska Kliniken, Skånes universitetssjukhus, Lund. Hon föreläste om kolorektal cancer och målriktade terapier och om förhoppningar och besvikelser. Bevacizumab tillägg till standardbehandling vid kolorektalcancer är framgångsrikt och ger en förlängd tid till progression från 15,6 till 20,3 månader, men efter att dessa data presenterats kom de nedslående resultaten från en studie med cytostatikaregimerna FOLFOX och XELOX plus/minus bevacizumab där tillägget av bevacizumab bara gav 1,4 månaders förlängd tid till progression.

En bra tanke i teorin var att kombinera VGF- och EGFR-hämning, men i praktiken gick det sämre för dem som fick kombinationen. Man behöver testa tumöregenskaperna bättre. De som får metastaser brukar få det efter 1–2 år. Den tiden bör användas till maximal testning av tumören så att man har något effektivt att erbjuda patienten i det läget i stället för att som nu famla i mörkret.

MÅLRIKTAD NJURCANCERBEHANDLING

• **Ulrika Stierner**, onkologiska kliniken, Sahlgrenska universitetssjukhuset,

MÅLRIKTAD TERAPI 2011 OCH DET HALVFULLA GLASET



Figur 6. Arne Östmans bild över läget för målriktad behandling i dag.

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



Göteborg, redogjorde för målriktad behandling av njurcancer, ett område där man haft stora framgångar de senaste åren. Målriktad behandling fungerar för alla metastaslokaler och tolereras av äldre, man får oftast snabb respons men säl- lan komplett respons.

De preparat som är aktuella är suniti- nib (förstahandspreparat), sorafenib och pazopanib, alla tre multikinashämmare. Sunitinib gav i en studie 11,1 månaders förlängd tid till progression jämfört med fem månader med interferon. Tyrosinki- naserna ger dock ibland biverkningar som kräver dosreduktion. Biverkning- arna är av typen hand-föt-syndrom, mukosité, benmärgspåverkan, diarré (mest sorafenib), krulligt hår (mest sora- fenib), vitt hår (sunitinib).

M-torhämmaren temsirolimus (Tori- sel) ger bättre progressionsfri överlevnad än interferon (3,7 månader jämfört med 1,9 månader). Kombinationen av de båda är för toxisk för kliniskt bruk. Be- vacizumab i kombination med interfe- ron ökar progressionsfri överlevnad. En pågående studie är en randomiserad stu- die mellan sorafenib och temsirolimus efter svikt på sunitinib.

Man har tidigare haft den uppfatt- ningen att njurcancer inte är strålkäns- lig, nu vet man att det lönar sig att häm- ma VEGF då njurcancertumörens strål- känslighet ökar om man tillför en VEGF-hämmare som bevacizumab.

MANLIG SEXUALITET OCH CANCER

På fredagsförmiddagen avhandlades två symposier. Ett om sex och cancer, med Mats Perman onkologiska kliniken, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Gö- teborg, som moderator, tog upp ämnen som "Kvinnlig sexualitet och cancer", "Manlig sexualitet och cancer" och "Självkänsla, kroppsuppfattning och musikterapi i relation till cancer". Det andra symposiet, med Johanna Svensson som moderator, handlade om regionala skillnader i cancerbehandling, särskilt på områdena lungcancer, prostatacancer och huvud-halscancer.

- Här har vi fått möjlighet att refe- rera ett föredrag av professor Asgeir Hel- gason, institutionen för onkologi/pato- logi, Karolinska institutet, Stockholm, om manlig sexualitet och cancer. Djup- intervjuer i studier med män med cancer i prostata visade att den manliga sexu-

aliteten är starkt kopplad till maskuli- nitet. Många män upplevde att pa- tientrollen förminskade deras maskuli- nitet. Att både själva sjukdomen och be- mötandet i vården kunde påverka deras maskulinitet negativt. Maskulinitet var för de flesta männen kopplad till förmå- gan att ha kontroll på ett eller annat sätt, kontroll över sjukdomen och den sexuella akten.

Många män upplevde att de förlorade kontrollen över sitt liv i rollen som pa- tient, att patientrollen "avsexualiserade" dem. En del uttryckte att när de upp- levde att de hade återfått kontrollen över sin cancer återfick de sexlusten.

På liknande sätt var sexuallusten kopplad till förmågan att hantera hjälp- medel för att återfå erektionsförmågan. Att hjälpmedel fanns att tillgå hade självklart stor betydelse, men förmågan att hantera hjälpmedel i den sexuella ak- ten var starkt kopplad till den sexuella lusten och känsla av maskulinitet.

Ett annat intressant fynd var den tyd- liga kopplingen mellan reducerad ejaku- lationsvolym och reducerad orgasmnjut- ning. Det är oklart vad det beror på. Där krävs det mer forskning.

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



multiferon[®]

multi subtyp leukocyt interferon-alfa

Multiferon spelar på flera strängar



MULTIFERON[®] innehåller 6 subtyper¹

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

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

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

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

Godkända indikationer¹:

Behandling av patienter, som initialt svarat på behandling med rekombinant interferon-alfa men uppvisar 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).



NEW FRONTIERS IN CANCER RESEARCH AND THERAPY

De senaste genombrotten inom cancerforskning

Stora framsteg i frontlinjen av cancerforskningen presenterades på den årliga konferensen "New Frontiers in Cancer Research and Therapy" som anordnades på Nobel Forum av institutionen för onkologi/patologi, Karolinska institutet. Konferensen var välbesökt av forskare från klinik och grundforskning vid Karolinska institutet och präglades av entusiasm och intresse för de senaste genombrotten. Här rapporterar **Theocharis Panaretakis**, en av arrangörerna och docent i experimentell onkologi och **Katja Wiklund Panaretakis**, Kliniska provningsenheten, Karolinska universitetssjukhuset från konferensen.

I sitt inledningsanförande, välkomnade **Klas Wiman**, alla inbjudna talare och deltagare och tackade organisationskommittén för dess arbete och sponsorerna för deras bidrag som gjort denna konferens möjlig. Han uttryckte sin förhoppning att dessa två dagar kommer att uppdatera oss i de senaste framstegen inom cancerforskningen och lägga grunden för "nya forskningsfält inom cancerforskningen".

NEDREGLERING AV MIRNA

• Det inledande seminariet för cancergenetiksessionen gavs av **Carlos Croce**, Ohio State University, USA, på temat orsaker och konsekvenser av nedreglering av miRNA (mikro-RNA) i cancer. Genom att studera deletion av en viss del på kromosom 13 (13q14) i kronisk lymfatisk leukemi (KLL) upptäckte de att boven i dramat inte var en proteinkodande gen utan två miRNA-gener, miR-15a och miR-16-1, som slås ut eller un-

dertrycks i ungefär 70 procent av KLL-fallen, mest i inaktiv form.

Kartläggning av alla kända miRNA-gener gav ett överraskande resultat eftersom flertalet av dessa gener var exakt lokaliserade till regioner i genomet som är förändrade, till exempel genom deletion eller DNA-amplifiering, i en mängd olika cancertyper, vilket tyder på att mikro-RNA har en stor roll i cancerutveckling och progression.

Den huvudsakliga anledningen till att mikro-RNA är nedreglerade i alla humantumörer är att mikro-RNA är nedströms mål för signalvägar inblandade i cancerpatogenes och progression. Croce avslutade med att säga att mikro-RNA är utmärkta mål för behandling av cancer och deras nedreglering bör utnyttjas inte bara för cancerdiagnostik, utan även vid cancerbehandling.

• Livmoderhalscancer är den tredje vanligaste cancerformen hos kvinnor världen över. Trots att förebyggande

screening är tillgänglig, förblir diagnosen en stor utmaning för cytologer och patologer. **Weng-onn Lui's** forskargrupp på Karolinska institutet har som mål att identifiera specifika miRNA som är involverade i livmoderhalscancerutveckling och progression.

De använde sekvenseringsmetod med stor genomströmning i kombination med statistisk analys för att på ett hanterbart sätt kunna karaktärisera miRNA-uttrycksprofiler av 29 matchade par av livmoderhalscancer och normala livmoderhalsprover. Baserat på dessa sekvensdata, beskrev de en statistisk metod för att klassificera cancer och föreslog en ny metod för identifiering av diagnostiska miRNA med hjälp av sekvenseringsbaserade miRNA-profildata.

Viktigt att notera är att med den här metoden identifierades ett antal miRNA som kan skilja livmoderhalscancerprover från deras normala motsvarighet med lågt antal falska upptäckter (<0,0001).



Klas Wiman och Claus Nerlov

Vidare är uttrycksmönstret för flera miRNA anmärkningsvärt konsekvent i tumörer, vilket ökar möjligheten att dessa miRNA (eller deras mål) kan fungera som diagnostiska verktyg och även ge ledtrådar till processen bakom utvecklingen av livmoderhalscancer.

Ur ett mer praktiskt perspektiv visar denna forskargrupp att miR-205 och miR-944 reglerar celldelningen i human livmoderhalscancer och att identifieringen av miR-205-mål kan ge nya insikter om dess roll i livmoderhalscancer, vilket potentiellt kan vara värdefullt för klinisk diagnos såväl som behandling.

MIRNA-OMPROGRAMMERING

- Rollen som miRNA-omprogrammering av RAS-signaleringsvägar spelar presenterades av **Joshua Mendel**, Johns Hopkins University School of Medicine, USA. Aktivering av mutationer i RAS-onkogener förekommer ofta i människors sjukdomar och i över 90 procent av all pankreascancer. Mendels grupp har visat att uttrycket av onkogen KRAS leder till nedreglering av miR-143/145-klustrets uttryck i celler från människa, mus och zebrafisk.

Följaktligen ses förlust av miR-143/145-uttryck ofta i KRAS-muterad pankreascancer hos människa. Vidare, att återställa miR-143/145-uttrycket i cellerna blockerar förankrad oberoende tillväxt in vitro och upphäver tumörtillväxt in vivo. Nedreglering av miR-143/145-uttryck är beroende av ett protein (RREB1) som negativt reglerar miR-143/145-promotorn.

Dessutom är KRAS- och RREB1-proteinet mål för miR-143 och miR-145, vilket avslöjar en feed forward-mekanism genom vilken KRAS-aktivering undertrycker uttryck av anti-tumörframkallande miRNA-kluster och samtidigt förstärker RAS-signaleringsvägen. Mot bakgrund av vilken betydelse förlust av miR143/145 innebär för att upprätthålla KRAS-vägens verksamhet och den extrema känsligheten för pankreascancer celler att återställa miR-143/145-uttryck, har dessa miRNA, eller analoger som uppvisar liknande effekter, en lovande roll i behandlingsmetoder för denna cancertyp.

- **Carlos Rovira**, Lunds universitet, presenterade sin forskargrups senaste fynd om karaktäriseringen av icke-koda-

de små valv-RNA (small vault RNA; svRNA) som finns i valvpartiklar och att en funktion av dessa svRNA:er är att nedreglera CYP3A4, som spelar en stor roll i metabolismen av främmande ämnen och 60 procent av alla läkemedel på marknaden. Förutom att utöka repertoaren hos små reglerande RNA, tilldelar Carlos Rovira och hans medarbetare med sina resultat för första gången en funktion för vRNA (vault RNA) som förklarar det observerade sambandet mellan valvpartiklar och läkemedelsresistens.

I en omfattande screening av miRNA-uttryck i bröstcancervävnad har gruppen identifierat 361 nya väl underbyggda miRNA-prekursorer. Tio procent av dessa är lokaliserade i regioner med hög-potenta genomförstärkningar i bröstcancer. Ett nytt miRNA är kodat i ERBB2/HER2-genen och amplifiering av denna gen leder till överuttryck av det nya miRNA:et, vilket indikerar att denna potenta onkogen och viktiga kliniska markör kan ha två olika biologiska funktioner.

- De miRNA:er som regleras av protoonkogenen MYCN och deras betydel-

se i den MYCN-beroende progressionen presenterades av **Marie Arsenian Henriksson**, Karolinska institutet. I linje med tidigare rapporter visade Henrikssons grupp att MYCN transkriptionellt aktiverar onkogen miRNA från miR-17-92-kuster och dess parallella motsvarigheter miR-106a-363 och miR-106b-25.

Mer specifikt presenterade hon data där miRNA från det förstnämnda klostret nedreglerar uttrycket av östrogenreceptor1 (ESR1). Rekonstituering av ESR1-uttrycket resulterade i markant tillväxthämning och neuronal differentiering. På samma sätt ledde inhibering av ett annat miRNA i neuroblastomceller från samma kuster till svår tillväxthämning och induktion av neuronala sympatiska differentieringsmarkörer. Marie Arsenian Henriksson lade fram att MYCN-förstärkning kan störa östrogensignaleringens sensitivitet i primitiva sympatiska celler genom nedreglering av ESR1 och därigenom förhindra den normala induktionen av neuroblastomdifferentiering.

Parallellt har Henrikssons grupp karakteriserat ett lågmolekylärt ämne som resulterade i apoptos av MYCN-amplifierade neuroblastomceller. In vivo behandling av MYCN-drivna tumörer i olika musmodeller fördröjde deras tillväxt. Sammantaget visar deras data att inriktning på MYCN är en attraktiv metod för behandling av barnneuroblastom.

CANCERSTAMCELLER

- Det blir mer och mer uppenbart att cancerstamceller spelar en roll i tumörutveckling, tumörtillväxt och behandlingsresistens. **Lars Ährlund Richter**, Karolinska institutet, presenterade sin forskning om en human surrogatmodell där stamceller används för att generera vävnad från människa för att studera cancer.

Traditionellt har djurexperimentella studier använts för in vivo-analys av cancer. Sådan forskning har lett till en omfattande och värdefull mekanistisk kunskap om hur cancer uppstår. Dock är det viktigt att i detta sammanhang betona att traditionella djurstudier antingen belyser cancer hos djur eller human cancer i djur, förhållanden som aldrig helt överensstämmer med situationen för cancerpatienter.

När primära tumörceller direkt från patienten överförs till möss finns en upprepade dokumenterad anslagsfrekvens på cirka 1/15,000–30,000 celler. Resterande celler i den mänskliga tumören klarar inte överföringen till mus utan försvinner, också från fortsatta studier. Starka skäl att denna skillnad tas på stort allvar kommer från årtionden av erfarenheter hos farmaceutisk industri där läkemedelskandidater med goda prekliniska resultat misslyckas vid överföringen från djurstudier till klinisk terapi.

Cancerforskning har den i dag särklass största misslyckandefrekvensen (95 procent; 19/20 läkemedelskandidater) för att gå från klinisk fas I-studie till läkemedelsgodkännande. Nya testmodeller med högre klinisk relevans skulle bättra förutsäga effekter hos människa och reducera kostnader för senare stadier i läkemedelsframställning.

Initiala resultat från oss och andra forskargrupper visar stöd för att modellen medger studier av en rad cancertyper och att den ger ögonblicksbilder av tumörprogression och mikrometastaser. Modellen är därmed särskilt lämplig för studier av samspel mellan tumör och mikromiljö.

Lars Ährlund Richters forskning inriktas nu på att ta fram stamceller från patienter för att vidareutveckla möjligheter till en patientspecifik in vivo-modell. Det senare skulle ge tillfälle att studera patientens tumör i autologt stroma, alternativt i stroma från frisk kontrollperson, och därmed även hur både mikromiljö och genetik påverkar tumörens tillväxt och progression.

- Avvikande självförnyelse är central för generering och expansion av leukemiska kloner. Dock är effekten av leukemiinitierade mutationer på hematopoetiska stamcellers beteende och deras förmåga att förändra olika nivåer i den hematopoetiska hierarkin fortfarande inte helt klarlagda.

Genom genetisk modellering av mutationer som kommer från AML i mus (vilka påverkar CEBPA-genen, som kodar för basregionens leucin-zipper-transkriptionsfaktor C/EBP) har **Claus Nerlov**s grupp vid Centre of Regenerative Medicine, Skottland, funnit att dylika mutationer kombinerar förmågan att främja en expansion av preleukemiska hematopoetiska stamceller (HSC) med

en ökning av myeloida stamcellers proliferativa kapacitet, och därmed säkerställa en snabb expansion av den muterade klonen.

Intressant nog har det visat sig att vissa CEBPA-mutationer ofta observeras på klinik och dessa ansvarar för tillväxten hos hematopoetiska stamceller och stödjer tillväxten hos starkt proliferativa myeloidceller, vilket leder till malign omvandling. Därför kan det kliniska mönstret hos CEBPA-mutationer bestämmas genom sin inverkan på HSC-expansion och leukemisk omvandling.

CANCERMETABOLISM

- Det blir allt tydligare att förändringar i den cellulära metabolismen av cancerceller krävs för malign omvandling. Många viktiga onkogen signaleringsvägar konvergerar mot att anpassa tumör-cellernas metabolism för att stödja deras tillväxt och överlevnad. Genom att använda omfattande metabolomics-data har **Eyal Gottliebs** grupp vid The Beatson Institute for Cancer Research, Glasgow, Storbritannien, tillämpat en datormodell som genererats för att studera cancermetaboliska nätverk och identifiera viktiga vägar som är avgörande och specifika för metabolisk överlevnad av cancerceller.

De har särskilt studerat celler som saknade fumarathydratas (FH), ett enzym i den mitokondriska citronsyracykeln (TCA, även känd som Krebs cykel) och en tumorsuppressorgen. De identifierade en metabolisk väg som krävs för FH-bristcellernas överlevnad. Denna väg är avgörande för att avlägsna överskott av metaboliter från citronsyracykeln (cataplerosis) i dessa celler, vilket därmed möjliggör ett ökat metaboliskt flöde genom den trunkerade citronsyracykeln i FH-bristceller.

- De metabola anpassningarna måste balansera tre kritiska krav i tumörceller: ökad energiproduktion, tillräcklig makromolekylär biosyntes och underhåll av redox-balans. En av de allra viktigaste av dessa vägar drivs av PI3-kinas. Utöver sin roll i cellulär överlevnad aktiverar denna lipidkinas en mångfald av signaleringsvägar som påverkar cellrörlighet, proteinsyntes, proliferation, metabolism och hypoxi.

Tak Maks grupp vid Princess Margaret Hospital, Kanada, identifierade

proteinet DJ-1 (PARK7) som en viktig regulator av denna väg. På senare tid har mutationer också påträffats i isocitratdehydrogenas-gener i hjärncancer och leukemier. Tak Mak presenterade nya data från sitt och andras laboratorier, vilka tyder på att upprätthållandet av balansen mellan oxidativ stress och redox är en avgörande faktor för överlevnaden av tumörceller.

TUMÖRSTROMA OCH AVBILDNING

- Cancerceller existerar i en ständigt föränderlig vävnadsmikromiljö som består av olika celltyper i en proteinrik extracellulär matrix. Vartefter tumörer utvecklas förändras de fysiska krafterna i denna komplexa mikromiljö, med pleiotropa effekter på både cell- och vävnadsnivå.

Valerie Weaver, University of California, San Francisco, USA, och hennes grupp visade nyligen att dessa biomekaniska faktorer styr vävnadsutveckling och anpassar vävnadshomeostas och att de när de ändras har avgörande inverkan på tumörutvecklingen. Gruppen har funnit att brösttumörutveckling åtföljs av kollagen korslänkning, ECM-stelhet (extracellulär matrix) och ökade fokala sammanväxningar. Induktion av kollagenkorslänkning gjorde att ECM stelade, främjade fokala sammanväxningar, förstärkte PI3-kinasaktiviteten och inducerade invasivt onkogeninitierat epitel.

Hämning av integrinsignalering undertryckte invasion av premalignt epitel i ett stelmat, korslänkat ECM och tvingade integrinkusterfrämjade fokala sammanväxningar. Dessa data visar hur kollagenkorslänkning kan modulera vävnadsfibros och stelhet för att framtvinga fokala sammanväxningar, tillväxtfaktorsignalering och bröstmalignitet. På grund av den omfattande inverkan av biomekaniska faktorer på celler och vävnaders funktioner bör en förståelse för tumörutveckling från ett biomekaniskt perspektiv förbättra riskbedömningen, klinisk diagnostik och effekten av cancerbehandling.

- Pankreascancer är behandlingsresistent mot nuvarande kemoterapi och ligger bakom över 250 000 patienters död världen över per år. Utredningar av terapeutiska svar i en *Mus Musculus*-modell av pankreasduktalt adenocarcinom (PDA) har genererat potentiella meka-

nismer för sjukdomsresistens och erbjuder även möjligheten att övervinna sådana hinder.

David Tuvesons grupp vid University of Cambridge, Storbritannien, rapporterade att primära pankreasduktala adenocarcinomtumörer i *Mus Musculus* och *Homo Sapiens* innehåller ett bristfälligt och komprimerat kärlsystem som är inbäddat i en tät stromacellsmatrix och lade fram att detta kan hämma en effektiv leverans av kemoterapeutika och andra medel med begränsad biotillgänglighet.

Faktum är att genom att slå ut stromaceller via en hämmare av hedgehog-signaleringsvägen inducerades en reaktiv angiogenes i tumören samtidigt som motsvarande kemoterapeutisk leverans och behandlingssvar ökade. I dessa studier undersökte man också traditionella xenograftmodeller för pankreascancer och visade att xenografttumörer var kärlrika och saknade tumörstromaceller – en potentiell förklaring till den ökade känsligheten hos xenografer för kemoterapi.

David Tuvesons grupp har i och med detta vidgat vår syn till att inkludera andra substanser som riktar in sig på tumörens mikromiljö och de har även initierat kliniska studier för att undersöka relevansen av dessa fynd hos patienter.

INHIBERING AV ALK

- Den senaste tidens terapeutiska framgångar med ALK-hämmare mot icke-småcellig lungcancer presenterades av John Iafrate, Massachusetts General Hospital Cancer Center, USA. Onkogenafusionsgener som består av EML4 och anaplastisk lymfomkinas (ALK) finns i en undergrupp av icke-småcellig lungcancer, vilken motsvarar 2 till 7 procent av dessa tumörer.

John Iafrates team utforskade den terapeutiska effekten av att hämma ALK i sådana tumörer under en klinisk prövning i tidig fas av crizotinib (PF-02341066), en oralt tillgänglig småmolekylär hämmare av ALK-tyrosinkinas. De fann att inhiberingen av ALK i lungtumörer med ALK-omvandlingen resulterade i att tumören krympte eller i stabil sjukdom hos de flesta patienter.

- Sabine Tejpar, Leuven universitetssjukhus, Belgien, presenterade ett grundläggande problem i kliniska prövningar när man ska avgöra vilka sub-

grupper av patienter som kommer att gynnas av specifika behandlingar. Trots mer än två årtionden av forskning om cancers molekylära genetik finns det en brist på prognostiska och prediktiva molekylära biomarkörer med bevisad nytta för de flesta cancertyper.

Utifrån hennes grupps arbete på prognostiska markörer för koloncancer stadie II och III (tjocktarmscancer), diskuterade Sabine Tejpar strategier för att identifiera prognostiska undergrupper i denna sjukdom så här i den postgenomiska eran. Vidare diskuterades utvecklingen av prediktiva biomarkörer, som exempelvis den senaste utvecklingen att förutsäga känslighet för EGFR-hämmare i kolorektalcancer.

För att sådana tumörmarkörer ska användas i klinisk praxis, för att undvika att patienter får behandling – antingen för att de inte behöver den (prognos) eller för att de inte kommer att kunna dra nytta av den (förutsägelse) – måste kritiska kvalitetsaspekter beaktas. Sabine Tejpar avslutade med att analytisk validitet, klinisk validitet och klinisk nytta måste fastställas för en framgångsrik användning av biomarkörer.

- Att använda avbildningsteknik vid utvärdering av cancerpatienter och inom forskningen håller snabbt på att genomgå ett paradigmskifte. Standardmetoder som datortomografi (CT) och magnetisk resonanstomografi (MRT) är mycket användbara för att definiera placering, storlek och struktur av en solid tumör men ger lite information om de biologiska egenskaperna hos varje enskild cancer.

Begreppet molecular imaging (MI) håller på att införas på bred front, i hög grad på grund av de framgångsrika genomförandet av 18F-fluorodeoxiglukos (FDG) PET/CT i klinisk vardag. PET/CT-modaliteten utvärderar både morfologi och glukosmetabolismen för skadan och det finns gott om bevis för att tekniken ger överlägsen information för gradering, prognostisering och behandlingsutvärdering i många vanliga cancerformer.

Jens Sörensen, Uppsala universitet, presenterade sin grupps studier på patienter med huvud- och halscancer före och under strålbehandling med FDG- och 11C-acetat (ACE)-PET/CT. Det tidiga upptaget av ACE och den intracellulära bindningen är proportionell mot



Tak Mak och Ingemar Ernberg

bildandet av 11C-acetyl-CoA, som tjänar dubbla syften dels att vara den kritiska bränslemolekylen i oxidativ metabolism, dels att vara den grundläggande byggestenen för lipider och flera aminosyror.

Intressant nog var den andel av ACE som används i oxidativ metabolism i cancerlesioner mycket högre hos patienter som uppnått komplett svar på strålbehandling. "Tracers" för att bedöma och mäta spridning, hypoxi, receptoruttryck, angiogenes, apoptos, perfusion, proteinsyntes och flera direktmärkta cancerläkemedel har karaktäriserats och validerats som funktionella biomarkörer hos både möss och människor.

Dessutom har smådjurs-PET/CT och PET/MR-skannrar blivit kommersiellt tillgängliga och "molecular imaging" med utvalda tracers håller på att införas i både prekliniska forskningsanläggningar och diagnostisk sjukvård i hel världen, vilket ger nya möjligheter för translationellt arbete inom onkologi.

TUMÖRVIROLOGI

• Sessionen om tumörvirologi öppnades av **Christopher Buck**, National Cancer Institute, USA, som presenterade sin grupps senaste framsteg inom polyomavirus. Trots att det länge har varit känt att humant papillomvirus (HPV) kan hittas på till synes frisk hud har det inte varit klart vilka ytterligare virusarter som vanligen kan etablera kroniska asymtomatiska infektioner i huden.

Christopher Bucks grupp utvecklade nyligen en förbättrad rullande cirkelamplifiering (rolling circle amplification; RCA) för slumpmässig amplifiering av cirkulära DNA-molekyler, som exempelvis HPV-genom extraherade ur hudprover från människa. För att börja undersöka mångfalden av människans cirkulära DNA-metagenom utförde de djupsekvensering av RCA-amplifierade hud- och genitalprover från 35 friska och 18 HIV-infekterade volontärer.

Resultaten visar tusentals sekvenser med varierande grad av homologi olika HPV-virus.

Det nyligen uppträckta Merkel cell-polyomaviruset, vilket tros vara en av orsakerna bakom en mycket dödlig form av hudcancer, Merkelcellskarcinom, var en viktig beståndsdel i RCA-amplifierade sekvenser. De upptäckte också två tidigare okända polyomavirus, vilka gavs namnen humant polyomavirus-6 och humant polyomavirus-7 (HpyV6 och HpyV7).

Biofysisk analys av hudprover visar att alla tre polyomavirusarter är byggda i form av hopfogade virioner och en serologisk pilotstudie på de tre hudpolyomavirusen visar att infektion är mycket vanlig bland friska vuxna.

• **Ola Forslund**, Lunds universitet, presenterade data som visar att humant papillomvirus visar en stor genetisk mångfald med minst 270 olika HPV-typer, varav det största antalet är isole-



Claes Karlsson och Dan Grandér

rade från mänsklig hud. Det nuvarande typningssystemet med papillomvirus bygger på att en unik HPV-typ påvisar mer än 10 procent nukleotidsekvensmångfald i sin L1 ORF mot alla andra papillomvirustyper.

Dessutom är det nödvändigt att det fullständiga HPV-genomet klonas, sekvenseras och ges ett HPV-typnummer av professor EM de Villiers i DKFZ, Heidelberg, Tyskland. HPV-typerna kan klassificeras som genitala/slemhinne-typ eller kutan-typ (hud). Bland de genitala HPV-typerna kategoriseras omkring 14 som högrisktyp på grund av deras samband med livmoderhalscancer. Hittills har 82 kutantyper blivit helt sekvenserade och är grupperade inom arterna Alphapapillomavirus (12 typer), Betapapillomavirus (41 typer), Gammapapillomavirus (26 typer) och Mu- och Nupapillomavirus (3 typer).

Dessutom har 135 subgenomiska HPV-fragment, som representerar förmodade HPV-typer, isolerats från både skador i huden (lesioner) och från frisk hud hos människor.

LATENT TSV-INFektion

• **Mariet Feltkamp**, Leiden University Medical Center, Nederländerna, rapporterade "Identifiering och förekomst av ett nytt humant polyomavirus kallat trichodysplasia spinulosa-associerat polyomavirus (TSV)". TSV upptäcktes i ansiktsspacula hos en hjärttransplantationspatient med trichodysplasia spinulosa, en sällsynt deformerande hudsjukdom som uteslutande ses hos patienter med nedsatt immunförsvar.

Virusgenomet amplifierades genom RCA och består av ett 5 232-nukleotids cirkulärt DNA organiserat på liknande sätt som kända polyomavirus. Förekomsten av TSV i den berörda huden bekräftades av kvantitativ TSV-specifik PCR (polymeraskedjereaktion) och indikerade en virusmängd på 105 kopior per cell. Efter topikal cidofovirbehandling läktes hudskadorna (lesionerna) till stor del vilket sammanföll med en minskning av TSV-mängden.

PCR-screening visade en 4 procentig prevalens av TSV med en virusmängd på mindre än en kopia per cell hos en grupp av asymtomatiska njurtransplanterade patienter vilket tyder på latent infektion.

Analys av TSV-seroreaktivitet med Lumindex (flödescytometrisk analys) visade ingen korsreaktivitet med MCV (medelvolym av röda blodkroppar) och indikerade en serorelevans på 70 procent i den allmänna befolkningen, från 10 procent vid spädbarns-åldern upp till 80 procent hos vuxna.

Den förväntade förekomsten av latent TSV-infektion hos en stor del av befolkningen, dess innehav av flera stora T-antigensekvensdomäner och veckad proteinstruktur potentiellt involverade i cellomvandlingen stödjer behovet av ytterligare studier på TSV:s inblandning i onkogenes.

• Konferensen avslutades med tre spännande presentationer om den senaste utvecklingen inom immunterapi. **Cornelis Melief**, Lieden University Medical Center, Lieden, och ISA Pharmaceuticals, Lieden, Nederländerna, presenterade sin grupps ansträngningar inom immunterapi av etablerade lesioner som är orsakade av humant högriskpapillomavirus.

Hans grupp har tidigare visat att terapeutisk vaccination med ett syntetiskt långpeptidvaccin (SLP) medierade bekämpning av etablerad humant pa-

NU TILLGÄNGLIGT: Endos IVEMEND® 150 mg



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

Hjälp till att förebygga cytotostatikainducerat 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 cytotostatikabehandling vid cancer hos vuxna.
- Profylax mot illamående och kräkningar i samband med måttligt emetogen cytotostatikabehandling 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 cytotostatikabehandling. 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 cytotostatikabehandling.

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

pillomavirus typ 16-positiva (HPV16) tumörer i möss, kontrollerade tillväxten av vårtor och latent virusinfektion hos kaniner infekterade med cottontail rabbit papillomavirus.

Efterföljande fas I/II-studier med ett HPV16 SLP-vaccin bestående av en 13 aminosyror lång peptid som täcker HPV16 E6 och E7 hos patienter med avancerad HPV16-positiv livmoderhalscancer visade att detta vaccin var säkert och immunogent. De har nu testat den kliniska effektiviteten av detta HPV16 SLP-vaccin i HPV16-inducerade höggradig vulvar intraepitelial neoplasia (VIN3), en premalign epitelial sjukdom, där spontan regression sker hos mindre än 2 procent av patienterna och återfall efter standardbehandling är hög.

I en fas II-studie vaccinerades 20 kvinnor med VIN3 tre gånger i veckan med en blandning av HPV16 E6 och E7. Tre och tolv månader efter den sista vaccinationen observerades svar hos 12 av 20 (60 procent) respektive 15 av 19 (78 procent) av patienterna. Nio av dem uppvisade en fullständig och hållbar regression av lesioner vid 12 och 24 månader.

Styrkan hos det vaccininducerade HPV16-specifika T-cellssvaret var signifikant högre i den grupp som hade fullständig tillbakagång av sina skador jämfört med dem som inte uppvisade något svar alls. Cornelis Melief drog slutsatsen att behandling med HPV16 SLP-vaccinet helt klart är effektivt för patienter med etablerad VIN-sjukdom.

SLP-plattformen lämpar sig för utveckling av terapeutiska vacciner mot många andra kroniska infektioner och icke-virala cancerformer. Hos patienter med cancer är det attraktivt att kombinera denna typ av vaccinering med immunogeniska former av kemoterapi och med immunomodulerande läkemedel.

CANCERIMMUNOEDITING

• NK-celler har en spontan förmåga att döda cancerceller. NK-cellens aktivering avgörs genom balansen mellan signaler från aktiverande och hämmande receptorer. De hämmas via killer cell ig-like receptors (KIR) som binder specifikt till olika grupper av HLA-klass I-molekyler och aktiveras genom receptorer som känner igen molekyler som uppregleras vid cellulär stress (till exempel vid tumöromvandling eller virusinfektion).

Vid hematopoetisk stamcellstransplantation har flera tidigare studier visat en gynnsam effekt av att donatorns NK-celler uttrycker KIR vars ligand (en viss HLA-grupp) saknas i patienten. Detta möjliggör en alloreaktion mot recipientens tumörceller som därigenom bidrar till en graft versus leukemi-effekt (GVL).

Man har även givit NK-celler som ren cellterapi till patienter med refraktär AML. 46 procent av dessa gick i komplett remission varav flera kunde gå vidare till allogen stamcellstransplantation. Nya häpnadsväckande rön har visat att NK-celler kan bidra till utvecklingen av immunologiskt minne. I stället för att vara kortlivade celler med en statisk fenotyp förefaller NK-celler leva ett dynamiskt liv, där de genomgår både en funktionell "utbildning" (education) och en differentieringsprocess.

Karl Johan Malmberg, Karolinska institutet, presenterade data på hur denna differentieringsprocess påverkar funktionaliteten hos NK-celler och hur man genom en ökad förståelse för variabiliteten i individuella repertoarer kan ta fram förfinade algoritmer för selektion av donatorer för transplantation och cellterapi.

• **James Allison**, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, USA, rapporte-

rade sin grupps senaste framsteg i att skifta balansen inom "cancerimmunoediting" från tumörtolerans till tumörbekämpning. James Allisons team konstaterade nyligen att co-stimulering är mer komplicerad än man tidigare trott.

Proteinet CTLA-4, en homolog av CD28 som binder medlemmar i B7-familjen och gör det med mycket högre affinitet än CD28. Gruppen lägger fram att CTLA-4 spelar en central roll i såväl det initiala som det terminala svaret hos T-celler. Enligt deras synsätt är T-cellsaktivering en dynamisk process som bestäms av styrkan hos T-cellsreceptorsignalen, styrkan i co-stimuleringen från CD28 och omfattningen av hämmande signaler som genereras av CTLA-4.

De har funnit att CTLA-4 och CD28 har skilda lokaliseringsområden i T-cellen och att båda transporteras till "mötesplatsen" när T-cellsreceptorn möter en cell med antigen på ytan (APC, antigen presenting cell). De studerar för närvarande denna relokalisering i samband med bildandet av den immunologiska synapsen mellan T-cellen och APC.

Allisons grupp har även visat att blockering av CTLA-4 in vivo genom tillförsel av anti-CTLA-4-antikroppar hos tumörbärande möss kan kraftigt öka antitumör-T-cellsresponsen, i vissa fall även från väletablerade tumörer. CTLA-4-blockad kan användas i kombination med andra metoder för immunopotenti-ation eller till och med konventionell kemoterapi för att eliminera resistent tumörer.

De strategier som Allisons grupp har utvecklat i möss ingår för närvarande i kliniska studier för utvärdering av effektivitet vid behandling av prostatacancer och melanom.

KATJA W. PANARETAKIS, STUDIEASSISTENT, KLINISKA PRÖVNINGSENHETEN (KPE), ONKOLOGISKA KLINIKEN, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, SOLNA, KATJA.WIKLUND-PANARETAKIS@KAROLINSKA.SE



THEOCHARIS PANARETAKIS, DOCENT, CANCER CENTER KAROLINSKA, AVD. FÖR ONKOLOGI-PATOLOGI, KAROLINSKA INSTITUTET OCH KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, THEOCHARIS.PANARETAKIS@KI.SE



FOTO: MAGNUS DAGNELL

Har du ett recept på säkrare läkemedelsanvändning?



GULDPILLRET

DÅ VÄNTAR EN BELÖNING PÅ 50 000 KR

NU STARTAR NOMINERINGSTIDEN FÖR UTMÄRKELSEN GULDPILLRET 2011

Priset ska stimulera anställda i sjukvården, apotekssektorn och forskarvärlden att hitta recept för en bättre läkemedelsanvändning och färre läkemedelsskador. Bakom utmärkelsen står Läkemedelsförsäkringen och tidningarna Dagens Medicin och Dagens Apotek. Guldpillret instiftades 2010 och första årets pristagare var bidraget **Säkrare läkemedelsbehandling för barn** vid Astrid Lindgrens barnsjukhus i Solna.

EXEMPEL PÅ INITIATIV SOM KAN BELÖNAS:

- Utveckling av nya arbetssätt och metoder som ökar kvaliteten och säkerheten i läkemedelsanvändningen.
- Utveckling av tjänster och teknik som ökar kunskapen om läkemedel hos personal och patienter och minskar risken för felaktig läkemedelsanvändning.
- Forskning som bidrar till en förbättrad användning av läkemedel, genom ökad förståelse för läkemedels mekanismer och verkan i människokroppen.

Personer från alla yrkesgrupper inom sjukvården och apotekssektorn kan få priset. De kan belönas för insatser och initiativ inom alla typer av

verksamheter – inte bara i klinisk verksamhet, utan också på andra områden relaterade till läkemedelssäkerhet, till exempel myndigheter och forskningsinstitutioner.

Alla kan nominera till Guldpillret 2011. **Nomineringstiden startar den 4 maj och avslutas den 5 september.** Nomineringen sker via ett webbförhållande på dagensmedicin.se/guldpillret.

Guldpillret 2011 delas ut på Apoteksdagen som arrangeras av Dagens Apotek och Dagens Medicin **den 27 oktober**. Vinnaren får ett utbildningsstipendium på 50 000 kronor och ett hederspris.

KUNNIG JURY UTSER PRISTAGARE

Pristagarna utses av en kunnig jury med företrädare för sjukvård, farmakologi, forskning och patientintressen. I juryn ingår:

Bo Carlberg, ordförande i Läkaresällskapets kommitté för läkemedelsfrågor, Thomas Lönngren, tidigare chef European Medicines Agency, nu verksam som konsult, Anders Olauson, president, European Patients' Forum, Anders Rane, professor i klinisk farmakologi, Karolinska institutet, Eva Sjökvist-Saers, ordförande i Apotekarorganisationen samt Mikael Nestius, chefredaktör, Dagens Medicin och Dagens Apotek och Anders Öhlén, vd, Läkemedelsförsäkringen.

VÄLKOMMEN MED DIN NOMINERING!

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

Stipendiaterna 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



SAVE THE DATE!
SEPTEMBER 23, 2011

Nordic

HER2
– STATE
OF
THE
ART

STOCKHOLM
SEPTEMBER 23, 2011

Roche AB
Box 47327 · 100 74 Stockholm
08-726 12 00 · www.roche.se



Nu går vi Ronden!



GI-RONDEN – En fallbaserad utbildning om gastrointestinal cancerbehandling

GI-Ronden är en fallbaserad utbildning inom gastrointestinal cancer. Den är framtagen av Roche AB i samarbete med specialister* inom onkologi från alla onkologiska regioner.

GI-Ronden ger en heltäckande bild av de behandlingar som är aktuella idag. Den strävar efter att ge deltagarna ökade färdigheter i att handlägga patienter med GI-cancer på ett adekvat sätt. Den ger också en möjlighet att utbyta erfarenhet kollegor emellan.

GI-Ronden riktar sig till både färdiga specialister och läkare under specialistutbildning.

Målet med utbildningen är att få ett korrekt och likartat synsätt för behandling av GI-cancer i hela landet.

Kursansvariga och ansvariga för kursinnehåll:

Professor Mef Nilbert, Onkologiska kliniken, Skånes Universitetssjukhus, Lund och ÖI Gustav Ullenhag, Onkologiska kliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala.

Utbildningen är faktagranskad av Professor Bengt Glimelius, Onkologiska kliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala.

Kommentarer från deltagare vid tidigare utbildningstillfällen:

”Relevanta kliniska tillämpningar.”

”Jättebra med blandning av diskussion i små grupper och i helgrupp!”

”Bra arbetsmaterial - Interaktivt.”

”Ett koncept som uppskattas.”



IPULS-nr: 20110097

Utbildningen har granskats och godkänts av IPULS.
Fullständig utbildningsbeskrivning finns på www.ipuls.se

Utbildningen sker löpande under 2010.

För mer information kontakta Eivor Örenmark eller Pernilla Englund, Roche AB via e-post (eivor.orenmark@roche.com; pernilla.englund@roche.com) eller telefon 08-726 12 00.

* **Handledare:** ÖI Tomas Edekling, Onkologiska kliniken, Centrallasarettet, Växjö, ÖI Tor Ekman, Onkologiska kliniken, JK, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg, ÖI Eva Fernebro, Onkologiska kliniken, Centrallasarettet, Växjö, ÖI Petra Flygare, Onkologiska kliniken, Länssjukhuset, Sundsvall, ÖI Johan Haux, Onkologiska kliniken, Universitetssjukhuset, Linköping, ÖI Ingrid Ljuslinder, Onkologiska kliniken, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå, Specialistläkare Ulrika Palenius, Onkologiska kliniken, Skånes Universitetssjukhus, Malmö, ÖI Jan-Henry Svensson, Kirurgkliniken, Kärnsjukhuset, Skövde, Biträdande överläkare Katarina Öhrling, Onkologiska kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna.



19th EUROCONFERENCE ON APOPTOSIS "Metabolism, Epigenetics and Death"

8th Training course on "Concepts and methods in Programmed Cell Death"

**Stockholm
Sweden**

**September
14 – 17, 2011**

Scientific Committee

Boris Zhivotovsky (Sweden)
Guido Kroemer (France)
Boris Turk (Slovenia)
Klaus Michael Debatin (Germany)
Marie-Lise Gougeon (France)
Marja Jäätelä (Denmark)
Peter H. Krammer (Germany)
Seamus Martin (Ireland)
Gerry Melino (Italy)
Mauro Piacentini (Italy)
Hans-Uwe Simon (Switzerland)
Peter Vandenabeele (Belgium)

Chairs

Boris Zhivotovsky
Bertrand Joseph
Theocharis Panaretakis

Speakers

Jens Andersen, Denmark	Nicholas La Thangue, UK
Peter Bozhkov, Sweden	Tak Mak, Canada
Carlo Croce, USA	Jean-Claude Martinou, Switzerland
Nika Danial, USA	Jan Paul Medema, The Netherlands
Klaus-Michael Debatin, Germany	Gerry Melino, UK or Italy
Steve Elledge, USA	Sir Salvador Moncada, UK
Jesus Gil, UK	Josef Penninger, Austria
Eyal Gottlieb, UK	Mauro Piacentini, Italy
Marie-Lise Gougeon, France	Jochen Prehn, Ireland
Marja Jäätelä, Denmark	Goeff Rosenfeld, USA
Guido Kroemer, France	Hans-Uwe Simon, Switzerland
	Herman Steller, USA
	Rinke Stienstra, The Netherlands
	Andreas Strasser, Australia
	Nektarios Tavernarakis, Greece
	Mathew Vander Heiden, USA

ECDO 2011



Vem ska få 2011 års Lungcancerstipendium?

Lungcancerförbundet Stödet utlyser härmed 2011 års lungcancerstipendium.
Syftet med stipendiet är att uppmärksamma insatser som:

- Främjar tidig diagnostisering eller
- Förkortar tiden från upptäckt till behandling eller
- Har gjort livet bättre för de som drabbas av lungcancer

Stödet välkomnar nomineringar. Bifoga kort motivering till förslaget på stipendiat. Stipendiesumman är max 50 000 kronor och ska användas för fortbildning inom lungcancer. 2011 års lungcancerstipendium delas ut vid Lungcancerdagen den 1 november.

Nominering skickas senast den 30 augusti 2011 till:
Lungcancerförbundet Stödet via e-post: info@stodet.se

Stipendiekommitté:

Tommy Björk, ordförande i Lungcancerförbundet Stödet
Ola Brodin, Lungcancerförbundet Stödet
Kerstin Cedermark, kontaktsjuksköterska, Karolinska sjukhuset
Roger Henriksson, professor i onkologi, Umeå
Hirsh Koyi, överläkare, Gävle
Carol Tishelman, professor i omvårdnad, Karolinska Institutet, Stockholm

Stipendiet delas ut med stöd av Roche AB.



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



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

SPRYCEL
dasatinib

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

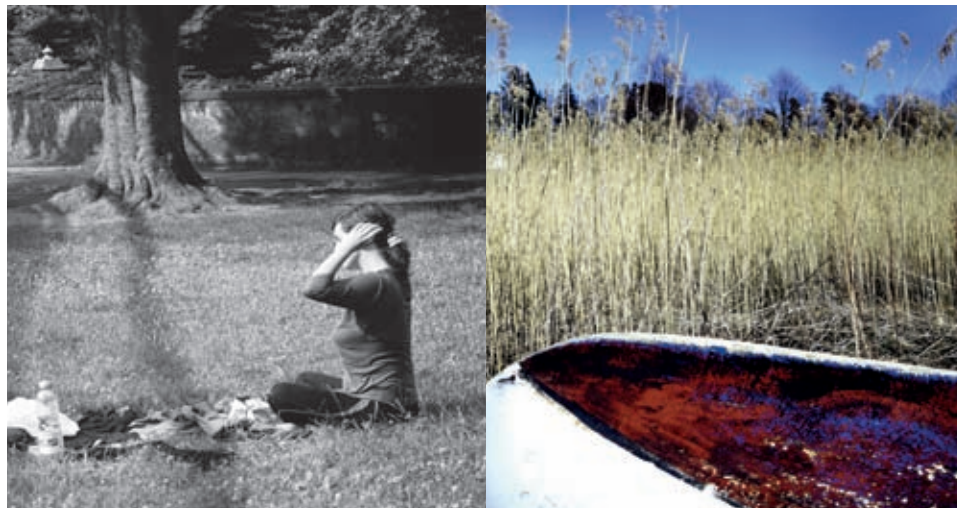
Sprycel® (dasatinib) Rx, (F) Proteinkinashämmare, ATC-kod L01XE06.

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 blaskris, 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 blodbilden, 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, 70 mg: 60 filmdragerade tabletter/förp. 80 mg, 100 mg, 140 mg: 30 filmdragerade tabletter/förp. **Ytterligare information:** Sprycel är receptbelagt och ingår i läkemedelsförmånen, men endast för patienter i grupp 2 och 3 under indikationer. 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



Bristol-Myers Squibb

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



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.

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 mer information: www.fass.se.

Produktresumé uppdaterad 24 mars 2011. (L01XC07, Rx, EF).

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

Roche AB: 08-72612 00. För läkare med medicinska frågor: 020-76 2432.

AVASTIN[®]
bevacizumab
Leading angiogenesis
inhibition