

Onkologi

i sverige •

den oberoende
tidningen för
svensk cancervård



Proteomik tar
fram fler
biomarkörer

**Nationella
nätverket
för bröstsjuk-
sköterskor**

Kongressreferat
från ASCO

HUDCANCER
Diagnostiska
och terapeutiska
framsteg

Grad A rekommendation från EORTC

UPPDATERADE RIKTLINJER
2 0 0 6¹

Grad A rekommendation från EORTC för Aranesp® Q3W och QW

Aranesp® (darbepoetin alfa) är det enda ESL (erytropoesstimulerande läkemedel) med grad A-rekommendation för administrering;

- en gång var 3:e vecka – Q3W²
- en gång i veckan – QW²

vid behandling av symtomgivande anemi hos vuxna cancerpatienter med icke-myeloida maligniteter som behandlas med kemoterapi.

AMGEN®
Oncology

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

Aranesp®
(darbepoetin alfa)

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

1. Bokemeyer C, et al. Eur J Cancer. 2007;43:258-270. 2. www.Fass.se



Hjälp oss göra vår hemsida till en bra källa för alla inom cancervården!

Hoppas ni haft en bra sommar och att ni lyckats komma ut i solen de stunder den behagat titta fram. Några av er har glädjande nog använt en del av den regniga tiden till att surfa in på www.onkologiisverige.se. Förhoppningsvis har ni också hittat intressant information. Den uppmärksamme har sett att vi bland mycket annat lägger ut platsannonser. Det är kostnadsfritt för tjänster inom cancersjukvård. Jag uppmanar er därför att höra av er när ni har behov av att rekrytera nya medarbetare.

På vår hemsida hittar du även information om möten och kongresser. Kontakta oss gärna om era framtida möten så lägger vi ut informationen att ta del av för alla. Vår målsättning är att hemsidan skall bli en bra källa till information och nyhetsbevakning för alla inom cancer-vården.

Jag vill även passa på att tacka Novartis för att vi även i år fått ta del av deras snabb-rapport från ASCO för att förmedla valda delar till våra läsare. Jag hoppas att ni uppskattar det lika mycket som vi.

Trevlig läsning!

Patrik Gustavsson
ansvarig utgivare



redaktionsråd



Bo Lennernäs
Överläkare, Docent
Jubileumskliniken
Sahlgrenska
Universitetssjukhuset



Anna Åleskog
Specialistläkare Hematologi,
Hematologikliniken
Akademiska Sjukhuset



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



Pär Stattin
Överläkare, Docent
Urologiska kliniken
Norrlands Universitetssjukhus



Elisabet Lidbrink
Överläkare,
Radiumhemmet
Karolinska Universitets-
sjukhuset



Sverre Sörenson
Överläkare, Docent
Lungmedicinska kliniken
Universitetssjukhuset
Linköping



Mef Nilbert
Professor
Onkologiska kliniken
Universitetssjukhuset
i Lund

Ansvarig utgivare: Patrik Gustavsson
Vd: Niclas Ahlberg
Grafisk form: Förnuft & Känsla AB
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



Effektiv behandling mot skelettrelaterade händelser vid bröstcancer och skelettmetastaser. Tabletten ger frihet från sjukhusbesök. Intravenöst tar det nu bara 15 minuter*!

Oavsett om du ger din patient tabletter eller intravenös behandling så är effekten det viktigaste. Bondronat minskar den relativa risken för att få skelettrelaterade händelser signifikant med 38% (tablett) respektive 40% (IV), $p=0,003$ jämfört med placebo. Skelettrelaterade händelser inkluderade frakturer, strålbehandling eller kirurgiska ingrepp vid fraktur eller hotande fraktur hos patienter med bröstcancer och skelettmetastaser.¹

Dessutom: Bondronat påverkar inte njurfunktionen i samma utsträckning som andra intravenösa bisfosfonater. Detta innebär att du inte behöver dosjustera för patienter med mild till måttligt nedsatt njurfunktion med ett kreatininclearance lika med eller högre än 30 ml/min.¹

*Infusionstid för patienter med CLkr < 50 ml/minut är en timme.

Referenser: 1. Produktresumé Bondronat.

Bondronat är en tredje generationens bisfosfonat och innehåller ibandronatsyra. Vid förebyggande av skelettrelaterade händelser hos patienter med bröstcancer och skelettmetastaser doseras Bondronat med 50 mg tablett en gång om dagen eller med 6 mg intravenöst var 3:e till 4:e vecka. Vid behandling av tumörinducerad hyperkalcemi med eller utan metastaser (gäller endast intravenös behandling) är i de flesta fall doserna 2-4 mg tillräckliga. För mer information se fass.se

Bondronat®
ibandronate
Keep life in motion®



80

14



70

28



34

24



Forskning

Proteomik tar fram fler biomarkörer **14**
Rolf Lewensohn och Janne Lehtiö

Psykosocial onkologi

Det nationella nätverket blir förening **24**
Maria Hellbom

Hudcancer

En översikt - Diagnostiska och terapeutiska framsteg **28**
Ann-Marie Wennberg

Kongressreferat - ASCO

Tema Urologisk cancer: PSA-värdets utveckling allt viktigare vid prostata-cancer **34**
Anders Ask

Tema GI cancer: Genombrott vid systemisk behandling av hepatocellulär cancer **42**
Pehr Lind

Tema Bröstcancer: Hjärttoxicitet i fokus inom bröstcancerbehandling **48**
Elisabet Lidbrink

Tema Tyrosinkinashämmare: Tryggt etablerade **52**
Arne Östman

Tema Cancerimmunologi och nya tekniker: Cancervacciner - hopp eller hype? **58**
Kjell Öberg

Tema Lungcancer: Ny indikation för profylaktisk hjärnbestrålning vid småcellig lungcancer? **62**
Sverre Sörensen

Bröstcancer

Bröstcancermötet i Åre 2007. Idéskapande kring vårdprogram för äldre kvinnor **64**
Elisabet Lidbrink

Nationella nätverket för bröstsjuksköterskor **80**
Monica Ericson och Elisabet Rados

Kliniken i fokus

Onkologen i Linköping. Konst, ljus och luft lättar upp **70**
Jan-Olof Smedberg

Ledare

Redaktionsråd

Notiser & Pressklipp



Taxotere[®]

En hörnsten inom cancerbehandling

Förlänger livet vid följande tumörområden:

- Bröstcancer¹
- Icke-småcellig lungcancer²
- Hormonrefraktär prostatacancer³
- Metastaserande magcancer⁴
- Huvud- och halscancer⁵

Bröstcancer:

TAXOTERE (docetaxel) i kombination med doxorubicin och cyklofosamid är indicerat för adjuvant behandling av patienter med operabel nodpositiv bröstcancer.

TAXOTERE (docetaxel) i kombination med doxorubicin är indicerat för behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserande bröstcancer som tidigare inte behandlats med cytostatika för denna sjukdom.

TAXOTERE (docetaxel) monoterapi är indicerat för behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserande bröstcancer efter svikt på tidigare cytostatikabehandling. Cytostatikabehandlingen bör ha inkluderat ett antracyklin eller ett alkyliserande medel.

TAXOTERE (docetaxel) i kombination med trastuzumab är indicerat för behandling av patienter med metastaserad bröstcancer vilkas tumörer överuttrycker HER2 och som inte tidigare fått kemoterapi mot metastaserad sjukdom.

TAXOTERE (docetaxel) i kombination med capecitabin är indicerat för behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer efter svikt på cytostatikabehandling. Tidigare terapi bör ha inkluderat ett antracyklinpreparat.

Icke-småcellig lungcancer:

TAXOTERE (docetaxel) är indicerat för behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer, efter behandlingssvikt på tidigare kemoterapi.

TAXOTERE (docetaxel) i kombination med cisplatin är indicerat för behandling av patienter med icke resektabel, lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer som tidigare ej behandlats med cytostatika för denna sjukdom.

Prostatacancer:

TAXOTERE (docetaxel) i kombination med prednison eller prednisolon är indicerat för behandling av patienter med hormonrefraktär metastaserande prostatacancer.

Magsäckscancer av adenocarcinomtyp:

TAXOTERE (docetaxel) i kombination med cisplatin och 5-fluorouracil är indicerat för behandling av patienter med metastaserande adenocarcinom i ventrikeln, inklusive adenocarcinom i den gastroesofagala övergången, vilken inte behandlats med cytostatika för metastaserande sjukdom tidigare.

Huvud- och halscancer:

TAXOTERE (docetaxel) i kombination med cisplatin och 5-fluorouracil är indicerat för induktionsbehandling av patienter med inoperabel lokalt avancerad skivepitelcancer i huvud-halsregionen.

Styrkor och förpackningsstorlekar: Koncentrat och vätska till infusionsvätska, lösning 20 mg samt 80 mg i kombinationsförpackning med injektionsflaska för engångsbruk. För ytterligare information se www.fass.se

Referenser:

1. Martin et al, N Engl J Med 2005;352:2302-13
2. Fossella et al, JCO 2003;21-3016-24
3. Tannock et al, NEJM No 15, Oct 7 2004;1502-1512
4. E van Cutsem et al, JCO 2006;24:31pp4991
5. Vermorken et al, ASCO 2004, abstract 5516

Svensk Förening för Psykosocial Onkologi bildad

Svensk Förening för Psykosocial Onkologi har bildats under våren 2007. Föreningen skall enligt stadgarna bland annat bidra till förståelse av psykologiska, sociala, fysiska, existentiella och etiska aspekter på cancersjukdom, vård och behandling under alla sjukdomsstadier och verka för hög kvalitet på psykologiskt och socialt stöd till personer som har eller har haft cancer och deras närstående. Andra viktiga målsättningar är att verka för en god grund- och fortbildning i psykosocial onkologi och stimulera samarbete mellan olika yrkesgrupper som är verksamma inom området, liksom att stimulera forskning och utveckling inom psykosocial onkologi.



Elisabet Winzell, Fia Hobbs, Maria Hellbom, Marita Dahl, Pia Dellson, Hanan el Malla, Aase Wisten (ej styrelsemedlem), Margareta Hedström, Rut Flensmarck. Foto: Britt Strand

Lars Lindeberg ny verksamhetschef för radiologiska kliniken

Överläkare Lars Lindeberg är sedan den 1 augusti ny verksamhetschef för radiologiska kliniken på Höglandssjukhuset, Eksjö. Lars Lindeberg har tidigare varit biträdande verksamhetschef på kliniken och varit med om att bygga upp den radiologiska verksamheten inom Höglandets sjukvårdsområde.



Lars Lindeberg

HÖR AV ER!

Om ni har rekryterat på er klinik tar vi gärna emot en kort text och bild på den nye medarbetaren. (redaktionen Onkologi i Sverige).

Magnetkamera upptäcker bröstcancer i högre grad än mammografi

I en tysk studie publicerad i Lancet där 7 000 kvinnor ingick fick 193 diagnosen duktal cancer in situ (DCIS). 167 kvinnor hade genomgått både mammografi och MR-undersökning. 93 av fallen (56 procent) var diagnostiserade genom mammografi och 153 (92 procent) genom MR-undersökning ($p < 0.0001$). Av de 89 fall av höggradig DCIS var 43 (48 procent) inte synlig i mammografi men upptäcktes i MR.

7,5 miljoner från aktiesparande till cancerforskning

Cancerfonden fick 7,5 miljoner kronor av spararna i Skandia Cancerfonden, en ideell aktiefond som årligen ger två procent av fondens värde till Cancerfonden.

– Vi är mycket tacksamma för den generositet spararna visar genom att stötta svensk cancerforskning. Det är dessutom glädjande, för både Cancerfondens forskare och spararna, att det nu är goda tider så att fondandelarna blir extra mycket värda, säger Ursula Tengelin, Cancerfondens generalsekreterare.

Sedan Skandias fond startade har cirka 70 miljoner kronor kommit cancerforskningen till del.

På den svenska fondmarknaden finns tre fonder som stödjer Cancerfonden: Bancos Humanfond, SEB Cancerfonden och Skandia Cancerfonden.



Cervarix ger bra skydd mot förstadier till cancer

En effektstudie med vaccin som förebygger cervixcancer visar att Cervarix, GlaxoSmithKlines (GSK) kandidatvaccin mot cervixcancer, erbjuder ett mycket bra skydd mot förstadier till cancer som orsakas av de vanligaste cancervirusstyperna. Resultaten visar också på ytterligare signifikant skydd mot infektion med HPV-typer utöver 16 och 18. Resultaten från en interimsanalys av en fas III-studie visar att Cervarix erbjuder upp till 100 procent skydd mot avancerade precancerösa lesioner orsakade av de vanligaste typerna av humant papillomvirus typ 16 och 18. Resultaten förstärker också tidigare preliminära resultat som visar att vaccinet även ger signifikant skydd mot infektion med ytterligare cancerorsakande virusstyper. Resultaten publicerades i The Lancet i slutet av juni.

ETT GLAS OM DAGEN
EXJADE®
ETT HELT NYTT SÄTT ATT BEHANDLA
ÖKAD JÄRNINLAGRING



Indikationer EXJADE är indicerat för behandling av kroniskt ökad järninlagring orsakad av frekventa blodtransfusioner (erytrocytkoncentrat ≥ 7 ml/kg/månad) till patienter med beta-talassemi major från 6 års ålder och uppåt. EXJADE är också indicerat för behandling av kroniskt ökad järninlagring när deferoxaminbehandling är kontraindicerad eller otillräcklig hos patienter med övriga former av anemier, patienter i åldrarna 2-5 år samt patienter med beta-talassemi major med ökad järninlagring orsakad av blodtransfusioner (erytrocytkoncentrat < 7 ml/kg/månad). **Biverkningar** Vanligast är gastrointestinala besvär (illamående, kräkningar, diarré eller buksmärtor hos 26 % av patienterna) och hudutslag (7 % av patienterna). Biverkningarna är dosberoende, mestadels lindriga till måttliga och i allmänhet övergående även om behandlingen fortsätter. **Varningar/försiktighet • månatlig kontroll av serumkreatinin** Dosminskning kan behövas i vissa fall av icke-progressiv ökning av serumkreatinin; Exjade skall sättas ut om serumkreatinin uppvisar en progressiv höjning som överstiger övre normalgränsen för åldern. **Styrkor och förpackningar** Styrkor 125, 250 och 500 mg. 84 dispergerbara tabletter per förpackning. **För ytterligare information** se www.fass.se

Ny substans påverkar immunförsvaret effektivt mot hudcancer

I en ny studie, där även svenska patienter ingår, provas ett nytt läkemedel mot malignt melanom som stimulerar kroppens eget immunförsvaret och dess förmåga att bekämpa cancerceller. Resultaten från en fas II-studie på patienter med spridd sjukdom, som presenterades under årets ASCO-kongress, visar att en grupp av patienter får god effekt i form av tumörkrämpning och avsaknad av tumörtillväxt med den nya substansen CP-675206. Under förra året startade Pfizer en internationell fas III-studie där mer än 600 patienter ingår. I studien ingår två svenska prövningscenter; Sahlgrenska universitetssjukhuset i Göteborg och Universitetssjukhuset i Lund. Studien kommer att pågå under det närmaste året för att ytterligare studera substansens förmåga att bekämpa malignt melanom. Patienterna i studien randomiseras mellan infusionsbehandling med CP-675206 och standardbehandling med cellgiftet DTIC.

Den nya substansen är genetiskt framtagen och fungerar praktiskt genom att söka upp de så kallade T-lymfocyterna (även kallade T-celler) och inaktivera den regleringsfunktion i cellen som kan stänga av immunförsvarets förmåga att bekämpa och reglera främmande och skadliga partiklar.

– En cancercell är, liksom en bakterie eller viruspartikel, något som kroppens eget immunförsvaret egentligen ska reagera mot och bekämpa. När canceren har lyckats sprida sig i kroppen är det något som inte har fungerat som det ska i immunförsvaret. Oftast är det T-lymfocyterna som av någon anledning har stängt av sin förmåga att aktivera immunförsvaret på ett riktigt sätt, säger Lars Nyman, medical advisor på Pfizer.

Om studieresultaten är fortsatt positiva kan den nya behandlingsmetoden börja användas tidigast om ett par år.

Målsökande behandling förlänger livet med 44 procent

Levercancer är en av de mest svårbotade cancerformerna. Ärligen dör hundratusentals människor världen över av sjukdomen, som ofta är en följdskjutning av Hepatit B eller C. Nexavar är det första läkemedel som förbättrar överlevnaden för patienter med levercancer. Detta visar resultat som offentliggjordes på ASCO, i Chicago i juni. Överlevnaden var statistiskt signifikant.

Resultaten av fas III-studien SHARP visar att de patienter som behandlas med Nexavar för primär levercancer hade en förlängd överlevnad med 44 procent. I förhållande till placebo-behandlingen, där patienterna i median överlevde 7,9 månader, var medianöverlevnaden hos de patienter som fick Nexavar 10,7 månader. Det är första gången någonsin som ett läkemedel lyckats förlänga livet hos denna patientgrupp. Bayer Healthcare AG kommer nu att ansöka om godkännande för Nexavar som behandling av levercancer. I SHARP-studien deltog 602 patienter från Amerika, Europa och Australien/Nya Zeeland och patienterna blev lottade till behandling med Nexavar eller placebo.

Kvinnor med bröstcancer får inte livsviktig information

Data från en stor europeisk undersökning, som publicerades i juni i numret av den medicinska bröstcancer-tidskriften The Breast, visar att 75 procent av de kvinnor som får skyddande hormonbehandling mot återfall inte informerats om risken för återfall. Undersökningen omfattar 547 kvinnor från nio europeiska länder som passerat klimakteriet och som har tidigare upptäckt bröstcancer.

Minst delaktiga och oinformerade är de äldre, de lågutbildade eller de som inte har tillgång till internet. Det krävs ökad kunskap, nya redskap och bättre kommunikation mellan sjukvårdspersonal och patienter för att komma tillrätta med problemet och på så sätt minimera risken för återfall.

Undersökningen visar att dessa kvinnor inte är delaktiga i viktiga beslut om sin behandling. De kan därigenom inte heller vara delaktiga i terapivalet som skulle kunna påverka resultatet av deras behandling på lång sikt. Undersökningen är en del av GAEA-initiativet, ett samarbete mellan European school of oncology, ESO, European oncology nursing society, EONS och Novartis Oncology.

Resultaten från studien visar att 96 procent av kvinnorna i undersökningen uppgav att sjukvårdspersonalen var deras främsta informationskälla. Trots det rapporterade bara en fjärdedel att de informerats om risken för återfall av bröstcancer, färre än hälften hade uppmärksamats på olika behandlingsmöjligheter och nära en tredjedel fick ingen information alls om eventuella biverkningar. Dessutom rapporterade två av fem kvinnor (41 procent) att de inte alls engagerats i beslutsfattandet att börja skyddande hormonbehandling.

– Undersökningsresultaten visar tydligt att behovet av information hos kvinnor med skyddande hormonbehandling mot återfall inte bemöts. Kvinnorna vill ha mer information om behandlingarna, speciellt om biverkningar, säger Yvonne Wengström från Karolinska institutet i Stockholm, medlem i GAEA:s styrgrupp och ordförande i europeiska onkologisköterskors organisation EONS.

– Kvinnorna litar på att läkare och sjuksköterskor ska ge dem information om varför en viss behandling förskrivits och om eventuella fördelar och följder, men denna information ges inte. Det är oroväckande att många kvinnor inte ens informerades om att det finns olika alternativa behandlingar för att minska risken för återfall, tillägger Yvonne Wengström.

Ny njurcancerbehandling ger tydliga behandlingsvinster

Nu visar en ny behandlingsmetod tydliga behandlingsvinster för alla patientgrupper med spridd njurcancer. Läkemedlet Sutent (sunitinib malat) har i flera internationella studier visat bättre resultat även för de svårast sjuka patienterna avseende progressionsfri överlevnad (tid utan tumörtillväxt) – jämfört med dem som fick standardbehandling med interferon. Dessutom fick betydligt fler Sutent-patienter en tumörkrämpning jämfört med dem som fick interferon (39 procent jämfört med 8 procent).



Förläng det aktiva livet med grabbarna.

80% av alla patienter med långt gången prostatacancer kommer att utveckla benmetastaser. Av dessa drabbas mer än hälften av skelettkomplikationer om de inte får behandling. Zometa är den enda bisfosfonaten med bevisat förebyggande effekt mot skelettkomplikationer vid prostatacancer.^{1,2} Genom att sätta in Zometa tidigare i behandlingscykeln kan smärtsamma benbrott undvikas. Det skulle kunna betyda att grabbarna fick ytterligare en sommar tillsammans.



Försvavar skelettet vid benmetastaser

1. Saad F et al. J Natl Cancer Inst 2002;94:1458-68 2. www.fass.se **Indikation:** 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. **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. **Förpackning:** Koncentrat till infusionsvätska, lösning 4 mg/5 ml 1x5 ml injektionsflaska. För fullständig information se www.fass.se

EMA positiv till Atriance (nelarabin) för leukemi och lymfom

GlaxoSmithKlines Atriance (nelarabin) har fått så kallad "positive opinion" från den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA för behandling av patienter med akut lymfoblastisk leukemi av T-cellstyp (T-ALL), och lymfoblastiskt T-cellslymfom (T-LBL), som inte svarar på behandling eller som fått återfall efter behandling med minst två cytostatikaregimer. Europeiska kommissionen kommer nu att behandla ärendet för slutligt godkännande av Nelarabin.

Schering-Plough i nytt samarbete kring prostatacancer

Schering-Plough och Novacea har inlett ett samarbete kring utveckling och kommersialisering av Asentar, en ny medicin mot prostatacancer. Samarbetet mellan de två mycket forskningsintensiva läkemedelsföretagen innebär att de ingår ett världsomspännande licensavtal för utveckling och kommersialisering av prostatacancerläkemedlet.

Asentar är ett oralt läkemedel som utvecklas för behandling av prostatacancer. Läkemedlet tas en gång i veckan i kombination med Taxotere. Totalöverlevnad och säkerhetsfördelar utvärderas just nu i en stor fas III-studie i USA på 900 patienter med hormonoberoende prostatacancer (Ascent-2 studien).

Samarbetet mellan företagen innebär att Schering-Plough kommer att stå för all utvecklingskostnad för att pröva Asentar även på tidigare stadier av spridd prostatacancer och för adjuvant behandling. Schering-Plough kommer också att ansvara för att föra ut läkemedlet på den globala marknaden. I planen ingår att Asentar når den svenska marknaden 2010.

Ny effektiv behandling av hudcancer har prövats på patienter

Pegylrat interferon, som i dag används i kombination med ribavirin vid behandling av Hepatit C-patienter, har i en fas III-studie nu också med gott resultat testats som adjuvant behandling på patienter med svårartat malignt melanom. Studien som genomfördes på 1 256 patienter visar att tiden till återfall i genomsnitt förlängs från 25,5 månader utan behandling till 34,8 månader med pegylrat interferon alfa-2b.

Studien har genomförts av European organisation for the research and treatment of cancer (EORTC) med stöd från Schering-Plough. Syftet har varit att utvärdera den långsiktiga effekten av behandling med pegylrat interferon alfa-2b jämfört med en observationsgrupp. Gruppen behandlade patienter fick pegylrat interferon alfa-2b under fem år. Ytterligare uppföljning av studien kommer att göras, för att jämföra även den totala överlevnaden. Behandling av malignt melanom med pegylrat interferon alfa-2b är ännu inte godkänt utan utvärderas ännu i studier.

Dubbelt så många tumörfria med Herceptin

Behandling med antikroppen Herceptin före operation gör att fler kvinnor kan genomgå bröstbevarande kirurgi och dubbelt så många kvinnor blir tumörfria, jämfört med dem som enbart får cytostatika före operation. Det visar resultat från en studie som presenteras på ASCO-kongressen i Chicago.

HER2-positiv bröstcancer är en särskilt aggressiv cancerform. Nu visar en ny studie att tumören krymper hos fler kvinnor som behandlats med Herceptin i kombination med cellgifter före sin bröstoperation än i gruppen som bara behandlades med cellgifter (43 jämfört med 23 procent). Detta kan komma att leda till en mindre risk för återfall i bröstcancer, hoppas forskarna.

Bland dem som behandlades med Herceptin blev så många som 38 procent helt av med sin tumör, jämfört med 20 procent i gruppen som bara fick cellgifter.

– Dessa resultat understryker vikten av att lägga till Herceptin till cytostatika, när man vill krympa HER2-positiva brösttumörer. Denna behandling rekommenderas i Sverige såväl som i de flesta andra länder, säger Henrik Lindman, överläkare på Akademiska sjukhuset i Uppsala.

**Glöm inte att gå in på
www.onkologiisverige.se**

Onkologi i sverige

Riktad effekt

– med fokus på livet!



Första linjens behandling av
patienter som är olämpliga
för cytokinbehandling

Andra linjens behandling
efter cytokinbehandling

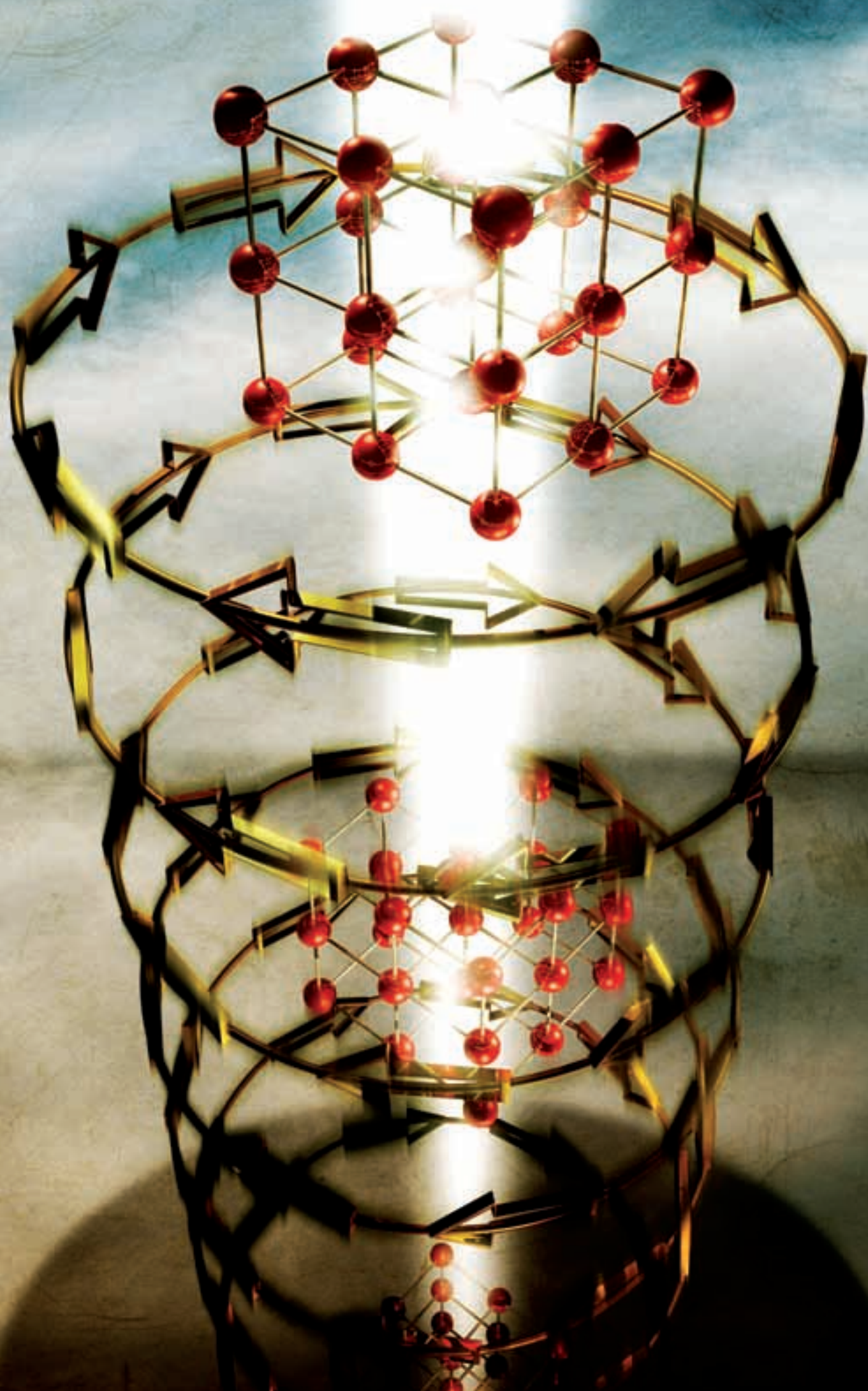
Referens: Escudier et al. Sorafenib in Advanced Clear-Cell
Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:125-34.

 **Nexavar**[®]
(sorafenib) tabletter



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Nexavar (sorafenib) 200 mg filmdragerade tabletter • Farmakoterapeutisk grupp: Proteinkinashämmare; ATC-kod: L01X E05 • Sorafenib är en multikinashämmare som har visat både antiproliferativa och antiangiogenetiska effekter in vitro och in vivo. • Indikation: Nexavar är indicerat för behandling av patienter med avancerad njurcancer som sviktat på tidigare interferon-alfa- eller interleukin-2-baserad behandling eller som ej anses lämpliga för sådan behandling. • Kontraindikation: Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. • För fullständig information se: www.fass.se
Vid frågor kontakta Bayer AB på tel 031-83 98 00



PROTEOMIK TAR FRAM FLER BIOMARKÖRER

Proteomik är en ny vetenskap för att finna biomarkörer för bättre diagnostik och individualiserad behandling av cancer, en vetenskap som studerar förändringar i cellens totala uppsättning av polypeptider. Det råder inget tvivel om att proteomik i dag är ett av de viktigaste forskningsområdena för att kunna förstå cancers komplexitet, skriver professor **Rolf Lewensohn** och teknologie doktor **Janne Lehtiö**, Karolinska universitetssjukhuset och Karolinska biomikcenter. Den senaste tidens snabba utveckling av provfraktionering, masspektrometri, bioinformatik har banat väg för riktiga genombrott för klinisk proteomik.

Sannolikt kommer tumörspecifika markörer att inom några år få klinisk användbarhet, både för tidig upptäckt av tumörsjukdom och för att kunna göra cancerbehandlingen individualiserad. För detta krävs dock att flera biomarkörer som tillhör viktiga signalvägar i tumören tillsammans ger hög specificitet och sensitivitet.

Förutom några markörer (bcr-abl, c-kit, EGFR och HER-2) som indikerar aktivt target i tumörer, används i dag flera serummarkörer i olika kliniska sammanhang. Några exempel är prostataspecifikt antigen (PSA) för prostatacancer, carcinoembryonalt antigen (CEA) för ovarial-, pankreas- och koloncancer och humant korigonadotropin (hCG) för koriocarcinom och testiscancer.

I USA har sedan några år den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA successivt godkänt biomarkörer för klinisk användning. Användningen av markörer är dock ännu begränsad på grund av för låg sensitivitet och specificitet. Den kanske mest kända markören PSA har exempelvis en sensitivitet på cirka 80

procent och en specificitet på 50 procent. I dag har nästan ingen av de FDA-godkända markörerna, som CEA, CA 125, CA 153, AFP (alfa-fetoprotein), inte heller PSA, nått generell klinisk användning som diagnostisk markör.

Orsaken är att ingen av de klassiska cancerbiomarkörer som kan bestämmas i serum kan användas för populations-screening eftersom de saknar diagnostisk specificitet, vilket leder till många falskt positiva resultat.

För behandlingsresistens vid cancer är kanske tumörcellens membranpumpar, p-glykoproteinet och multidrug resistance-associated protein (MRP), de mest kända markörerna. Den resistens dessa är relaterade till är vinkaalkaloid-resistens, resistens mot behandling med doxorubicin, etoposid, paclitaxel och vissa andra småmolekyler som används i cancerterapi. Dessa markörer har dock endast begränsad användning för att förutsäga behandlingsresistens och har som bäst kunnat kopplas till resistens hos icke solida tumörer.

Nya metoder, som kan beskrivas som höghastighetsmetoder (high throughput), för att upptäcka tumörspecifika proteiner har utvecklats de senaste åren och dessa ger nu helt nya möjligheter att till exempel beskriva proteinsammansättningen i en tumör och i kroppsvätskor som plasma, cerebrospinalvätska med mera.

Stora delar av denna utveckling är baserad på nya typer av masspektrometri-instrument och åtföljande biostatistiska och bioinformatiska analysverktyg. Redan nu finns indikationer på att biomarkörer kommer att upptäckas i sådan utsträckning att kombinationer av dessa kommer att minska problemet med otillräcklig sensitivitet och specificitet.

I USA har sedan förra året FDA, NIH (National institutes of health) och CMS (Centers for medicare and medicaid services) ett gemensamt program för biomarkörstudier och för att utvärdera möjligheterna att storskaligt finna nya biomarkörer.

Frågeställningar i förgrunden är:

- Identifiering av vilka patienter som har hög risk för återfall efter tidigare komplett behandling.
- Bestämning av känslighet för specifika behandlingar.
- Evaluerande av nya cancerläkemedels effektivitet.

PROTEOMET OCH PROTEOMIK

Kunskapen om mutationer, kromosomdeletioner, metylering av gener och andra förändringar i arvsmassan som kan orsaka eller öka risk för cancer är nu omfattande. Genom DNA-array-tekniker och kvantifiering av genuttryck med RT-PCR (reverse transcription polymerase chain reaction) av mRNA, där man utgått från mutationsanalyser, har ett hundratal förändringar av genaktivering upptäckts. När det humana genomet nu sekvenserats har möjligheterna för en effektiv proteomforskning förbättrats genom att geninformation kan användas för att söka proteinidentiteter med hjälp av data som genererats med masspektrometri.

De senaste åren har mycket av fokus och framtidsförväntningar lagts på proteomik det vill säga forskning om proteomet, den sammanfattande beteckningen på en cells eller organisms proteinsammansättning och proteinmodifieringar. Det är värt att notera att inga genmutationer, deletioner och ändrad genreglering kan orsaka cancer eller påverka tumörtillväxt om inte förändringarna speglas på proteinnivå och påverkar cellens proteom.

Den överväldigande majoriteten av gener kodar för proteiner som reglerar och ansvarar för vitala cellulära funktioner. Alla funktionella cellförändringar syns på proteinnivå i form av ändrad proteinsammansättning eller proteinaktivitetsstatus, vilken ofta regleras via post-translationella proteinmodifikationer (till exempel fosforylering) och ofta subcellulär proteinlokalisering.

Inom proteomiken används en rad tekniker för att analysera proteomet. Ofta bygger proteomiktekniker på traditionella proteinkemitekniker där analyser utvecklats så att hundratal proteiner kan analyseras i en seans. Skillnaden mellan proteinkemi och proteomik är glidande och när proteomik för några år sedan blev ett modeord inom medicinsk

forskning ville många inkludera traditionell analys av proteiner i begreppet.

Inom proteomiken försöker man skaffa sig en bild av de förändringar i proteomet som påverkar systembiologiska funktioner. I och med att proteomet ständigt ändrar sig i en cell eller organism så är det lämpligt att definiera det proteom man syftar på. Proteom är en avgränsad biologisk enhet vid en definierad tidpunkt, exempelvis kärn-, lever- eller plasmaproteom.

Uppgiften att kartlägga det humana proteomet kommer att hålla forskare sysselsatta under en oöverskådlig framtid. Enligt den senaste tolkningen av det humana genomet finns i runda tal 22 000 gener som kodar för proteiner men antalet proteiner som påverkar cellens och kroppens funktion är mycket större på grund av olika proteinisoformer. En gen kan koda för flera proteinisoformer, så kallade "splice variants", och efter proteinsyntes kan proteinerna modifieras vidare med ett antal (över 200 kända) post-translationella modifikationer.

Förutom de proteiner som finns i cellen handlar proteomik om att kartlägga proteiners lokalisering i cellen och kroppen, proteiners aktiveringsstatus och proteiners interaktioner.

SNABB TEKNIKUTVECKLING

Proteomiken fick sitt riktiga genombrott under nittioalet när tvådimensionell gelelektrofores (2DE) hade utvecklats till en sådan nivå att hundratal proteiner kunde visualiseras med någorlunda reproducerbarhet. Wilkins och medarbetare använde termen proteomik för första gången i mitten av nittioalet, därefter tog det bara några år innan detektion, visualisering och storskalig analys av proteomet var högsta mode¹.

2DE bygger på en princip som är generell för många proteomikmetoder, nämligen hantering av ett komplext proteinprov i följande steg: fraktionering/separering

av proteinprovet, visualisering, kvantifiering och identifiering av proteiner.

Inom 2DE separerar man proteinerna med hjälp av två proteinegenskaper, först med hjälp av dess laddning i isoelektrisk fokusering (IEF), följt av storleksseparering med gelelektrofores. Efter detta visualiserar man proteinerna med infärgning. Ofta detekterar man numera redan märkta proteiner med laserskanning. Proteinmönster från olika prov jämförs och forskarna försöker identifiera proteiner som bidrar till ett förändrat mönster.

Identifiering genomförs med masspektrometrianalys. Just masspektrometri (MS) har blivit det kanske viktigaste verktyget inom proteomik och under de senaste fem åren har proteomiken utvecklats mot MS-baserad proteomik.

ARBETSHÄSTEN

MASSPEKTROMETERN

Den fantastiska utvecklingen inom analytisk masspektrometri-instrumentering

har under de senaste åren bland annat inneburit ökad känslighet för peptiddetektion ner till attomolarnivå 10^{-11} , bättre massnoggrannhet för att identifiera proteiner och bättre möjligheter att kvantifiera peptider med MS-metoder.

I dag genomförs den största delen av proteomikforskningen utan gel med hjälp av protein- och peptidfraktionering med vätskekromatografi och analys med masspektrometer. Själva masspektrometrarna bygger på tre huvudkomponenter: jonisering av peptider eller proteiner, massseparation/analys och detektion av peptid/proteinsignal.

Alla kryptiska namn på olika typer av MS-instrument beror på beskrivningen av dessa tre delar. Exempelvis kan jonisering göras via elektroprayjonisering (ESI) eller matrix-assisterad jonisering (MALDI) kopplad till olika typer av massanalysatorer, som quadropole (Q) eller time of flight (TOF). Därmed beskriver ESI-QTOF-MS eller MALDI-TOF/TOF-MS helt enkelt instrumentkonfigurationen.



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

When first-line chemoimmunotherapy fails...

IMMUNO PLUS

The immunotherapy with the power of Y90 radiation

ZEVALIN[®]

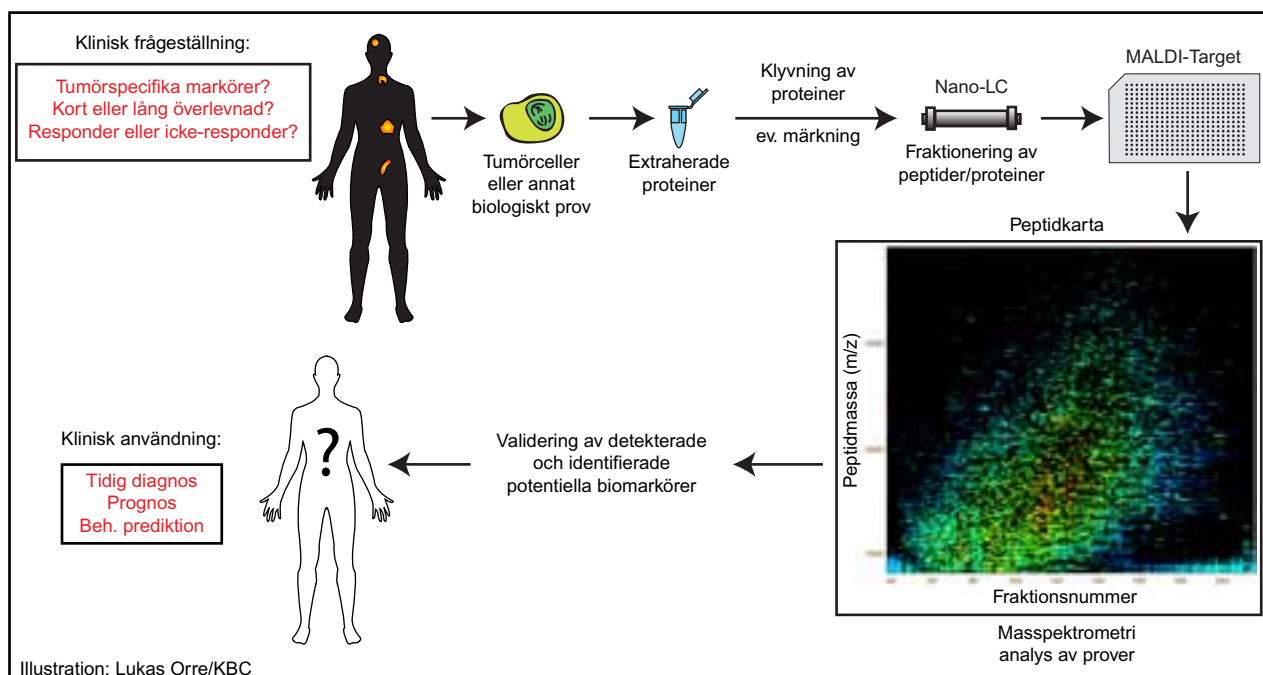
Ibritumomab tiuxetan

Extra power against NHL



Zevalin[®] (ibritumomab tiuxetan) Beredningssats för radioaktivt läkemedel 1,6 mg/ml. Monoklonal antikropp.
Indikation. Zevalin är indicerat för behandling av vuxna patienter med CD20-positivt follikulärt non-Hodgkinslymfom (NHL) av B-cellstyp, som är refraktärt till eller recidiverat efter rituximab-behandling. *Kontraindikation:* Överkänslighet mot ibritumomab tiuxetan, mot yttriumklorid, mot andra murina proteiner eller mot någon av de ingående substanserna. Graviditet och amning. För ytterligare upplysningar se FASS.se

ARBETSFLÖDE VID KROMATOGRAFI-MS



Figur 1. Kromatografi-MS-baserad proteomik ger möjlighet att bygga peptidfraktionering, analys, kvantifiering och identifiering i ett och samma arbetsflöde.

Finessen med kromatografi-MS-baserad proteomik är att det ger möjlighet att bygga peptidfraktionering, analys, kvantifiering och identifiering i ett och samma arbetsflöde (figur 1). En kommande applikation av MS-analys är så kallad MRM (multiple reaction monitoring) som möjliggör riktad kvantitativ analys av i dag upptill 80 peptider (eller metaboliter) från ett och samma prov.

En annan framtidsrend inom MS-baserad proteomik är användning av Fourier transform masspektrometer som har extremt hög massnoggrannhet där mutationer kan detekteras på proteinnivå och där även post-translationella modifieringar kan kartläggas. En bra sammanställning kring de senaste årens utveckling av masspektrometri-baserad proteinanalys och proteomik publicerades förra året i Science av Donom och Aebersold².

FRAMTIDEN ÄR REDAN HÄR

Svårigheten med proteomik med 2DE och MS-baserade arbetsflöden har varit att nå tillräcklig upplösning och känslighet så att man upptäcker viktiga proteiner som styr cellsignaler. Signalproteiner är viktiga reglerare av tumörceller, men de finns i låga koncentrationer och syns ofta inte i generella proteo-

“Det råder inget tvivel om att proteomik i dag är ett av de viktigaste forskningsområdena för att kunna förstå cancers komplexitet.”

mikexperiment där de verkställande proteinerna (strukturproteiner, chaperoner etc.) ofta dominerar proteombilden mer.

Med utveckling av bra metoder för protein- och peptidfraktionering och med ökad känslighet och upplösning hos moderna masspektrometrar har man i dag nått en nivå i proteomik som hjälper forskarna att förklara och studera signalvägar på protein och på post-translationell modifieringsnivå i experimentella cellsystem. Ett bra exempel på en sådan studie är fosfoproteomikstudien publicerad i tidskriften Cell förra året, där nya fynd kring den epidermala tillväxtfaktorns (EGF:s) signalering beskrevs³.

Forskarna har detekterat över 5 600 fosforyleringsställen i 2 244 proteiner och visat att det finns 883 EGF-stimulerade fosforyleringsställen. En klar demonstration vad proteomik kan bidra med är att över 90 procent av fosforyleringsställena som nu kunde beskrivas tidigare var okända. Studien visar också hur EGF-signalen förs vidare från plasmamembranet till cellkärnan via en proteinfosforyleringskaskad inom 20 minuter efter EGFR-stimuli.

En metod som kanske har använts mest inom klinisk cancerproteomik är

SELDI-MS. SELDI-MS är en modifierad metod av MALDI. Den har fördelen av att ha hög provkapacitet och det är bland annat därför den används för att leta efter plasmamarkörer för cancer. Ett exempel på en SELDI-proteomikstudie är en rapport där Zhang och medarbetare letade efter tidiga diagnosmarkörer för ovarialcancerdetektion⁴.

Tre markörer identifierades för detektion av cancer (trunkerad transthyretin, fragment av alfa-trypsin inhibitor och apolipoprotein A1). Studien demonstrerade lovande resultat både med och utan kombination med CA125. Det finns ett antal andra SELDI-plasma- och SELDI-serumstudier inom bland annat pankreascancer, prostata- och bröstcancer.

En av de senaste användningarna av masspektrometri i cancerforskningen är så kallad masspektrometri-imaging. I MS-imaging genomför man detektionen direkt på en vävnadsbit och skapar en molekylär bild. Caprioli och medarbetare vid Vanderbilt universitet i USA har varit pionjärer med denna teknologi.

Både MS-imaging och SELDI-MS lider av problemet att de har svårt för att identifiera proteiner. När proteiner och peptider detekteras med direkt MS-profilering, som MS-imaging, SELDI och intakt proteinprofilering med hjälp av MALDI, måste man oftast rena fram proteinerna före MS/MS-identifiering.

Detta kräver mycket kunskap, bra utrustning och kan ofta leda till problem med att effektivt identifiera toppar i MS-spektra som indikerar intressanta biologiska förändringar. Även om det kan vara svårt att identifiera relevanta proteiner med MS-imaging utgör tekniken ett mycket intressant tillskott med sin applikation för att detektera läkemedelsdistribution och metabolism i vävnad.

Med nya tekniska innovationer som möjliggör direktidentifiering kan både MS-imaging och SELDI-MS proteinchip-analyser bli riktigt starka verktyg för klinisk proteomik.

PROTEIN- OCH VÄVNADSARRAYER

Dagens proteomik är inte bara masspektrometri. Redan när de första högresolution-genchipsen lanserades började forskare utveckla proteinchips eller proteinarrayer. I dag finns flera typer av proteinarrayer som genererar värdefull information för cancerforskarna. Proteinarrayer kan indelas i två typer:

1. Proteinarrayer, vilka är proteinbindare som bygger på att till exempel en antikropp sitter på en array och fångar proteiner och peptider för detektion och kvantifiering. Denna typ kallas i engelsk nomenklatur för forward phase array (FPA).

2. Den andra typen av arrayer fungerar så att man har proteinlysat, till exempel cell- eller tumörlysat på arrayen och att man detekterar vissa proteiner med specifika antikroppar. Den typen av array kallas på engelska reverse phase array (RPA).

FPA-arrayer har hittills använts framgångsrikt för riktade analyser av en viss typ av proteiner, som tillväxtfaktorer i plasma. En av de världsledande forskarna på fältet, Carl Borrebeck vid Lunds Universitet, har gjort en bra beskrivning av antikropsarrayer⁵.

Ett intressant nytt applikationsområde med reverse-phase protein lysate microarray (RPA) är cellsignaleringsstudier med hjälp av antikroppar mot fosforilerade signalproteiner. Nyligen publicerades ett arbete som kartlagt signalvägar hos 90 cancercellinjer med RPA⁶ där tekniken applicerades för att studera aktiverade signalvägar i tumörmaterial.

Genom klusteranalys kunde man notera att specifika aktiverade signalvägar som till exempel PI3-K-signalering inte var tumörtypsberoende utan förekommer i olika tumörtyper. Signifikansen av detta i relation till exempelvis tumörtypsberoende läkemedelskänslighet eller strålkänslighet återstår att visa. Jiang och medarbetare publicerade signalvägsprofilering av 82 gliom och de kunde

detektera skillnader som skilde högggradiga från lågggradiga gliom med hjälp av aktiveringsstatus av proteinerna EGFRp-Tyr845, AKTpThr308, PI3K, BadpSer136, IGFBP2, IGFBP5, MMP9, VEGF, pRB, Bcl-2, och c-Abl⁷.

Vävnadsarrayer, så kallade TMA (tissue microarray), är ett sätt att studera proteinuttryck i vävnad. I TMA tar man ett prov som liknar en grovnålsbiopsi från paraffinbäddad vävnad och samlar biopsierna i en kloss som man sedan snittar och färgar immunohistokemiskt (IHC). TMA kan betraktas som "high throughput IHC". Frågor som TMA-baserad forskning kan svara på är om ett visst protein har vävnads- och cellspecifikt proteinuttryck och om uttrycket är kopplat till tumöraggressivitet och andra kliniskt viktiga parametrar.

Storskaliga projekt som Human Proteome Resource (HPR), projektet på KTH i Stockholm där nya antikroppar framställs och används för att analysera proteinförekomst i normal- och tumörvävnad med hjälp av TMA, har lyft tekniken bland de proteomikmetoder som man i dag använder för att upptäcka nya proteiner som är relaterade till cancer⁸.

HPR-projektet kommer att generera värdefull information inte bara för att definiera tumörvävnadsspecifika biomarkörer utan också för att definiera bra läkemedelstargetproteiner och förutse möjliga toxiska effekter via beskrivningen av normalvävnadsuttryck. Nackdelen med ovannämnda metoder, som alla bygger på affinitetsproteomik, är att man inte upptäcker proteiner som man inte har bra bindare till.

PROTEOMIK HAR STOR POTENTIAL

Det råder inget tvivel om att proteomik i dag är ett av de viktigaste forskningsområdena för att kunna förstå cancers komplexitet. När man studerar cancer-celler med hjälp av proteomik får man en bild av hur cancerrelaterade genförändringar påverkar cellens funktion. Cellbiologisk forskning med hjälp av proteomik kommer att generera nya proteiner som kan bli "läkemedelstargets" i framtiden, men den kliniska nyttan kommer att bli uppenbar först efter fem till tio år.

Den kliniska nära forskning som proteomiken kan erbjuda borde lämpa sig mycket bra för att erhålla en kraftfull

"Cellbiologisk forskning med hjälp av proteomik kommer att generera nya proteiner som kan bli "läkemedelstargets" i framtiden, men den kliniska nyttan kommer att bli uppenbar först efter fem till tio år."

arsenal av biomarkörer. I cancersammanhang är den enskilt största livräddande frågan tidig diagnostisering. Potentialen är enorm när man tänker på den senaste samlade bilden av protein- och peptidförekomsten i humanplasma. Enligt den databas som HUPO:s (Human proteome organisation) plasmaproteomprojekt genererat har över 3 200 proteiner med hög säkerhet påträffats i plasma och 9 504 proteiner identifierats minst en gång⁹ och det är värt att se detta i perspektivet av att det i dag används endast runt 20 proteiner som cancerbiomarkörer¹⁰.

I en pionjäranda började forskarna i början av 2000-talet applicera proteomik för att söka revolutionerande screenings- och diagnosmarkörer för cancer. Det finns flera hundra publicerade artiklar som lyfter upp grupper av proteiner, diagnostiska masspektrometriska mönster och proteinisoformer som potentiella diagnosmarkörer. Förväntningarna att proteomik, som används för att detektera hundratals proteinförändringar mellan olika prover, snabbt skulle resultera i lämpliga serummarkörer var stor i början av 2000-talet. Efter en första våg av entusiasm förstod man dock att många av resultaten var överoptimistiska och mycket lite har nått klinisk användning än så länge. Under de senaste åren har man insett att flera komponenter måste finnas på plats för lyckade biomarkörstudier. Det kanske viktigaste är att kunna detektera proteiner som finns i låga koncentrationsnivåer i provet, användning av högkvalitativa provsamlingar och probbearbetning, förståelse av bioinformatik och biostatistik (som krävs för att hitta de mest potentiella biomarkörssignalerna i det experimentella och biologiska bruset) och att koppla allt detta till adekvat användning av proteinkemi och proteomikmetoder.

PROTEOMIKEN TILL NÄSTA NIVÅ

Samtidigt som förståelsen av svårigheterna har klarnat inom området har teknologierna utvecklats och användningen av proteomik för att upptäcka biomarkörer nyanserats. Forskning på cancerbiomarkörer med proteomik innehåller inte bara diagnosmarkörprojekt utan också behandlingsrelaterade markörer för att individualisera cancerterapi. Inom lungcancerproteomik har till exempel

flera artiklar publicerats i år som visar på styrkan av teknologier även med större kliniska provmaterial.

Yanagisawa och medarbetare definierade 25 MS-signaler som "lungcancerprognostisk profil" med vävnadsproteomik¹¹. I ett annat arbete använde Okano och medarbetare nio proteiner för att identifiera patienter som svarar på gefitinib-behandling och utöver det definierades tolv proteinförändringar som proteomförändringar drivna av EGFR-mutationer¹².

Dessa studier liksom en rad andra proteomikstudier visar potentialen för proteomik i cancerforskningen, men frågan är när "omik-teknologier" som proteomik blir en av standardmetoderna för att studera cancer med hjälp av patientprover. Den stora utmaningen är att öka provkapaciteten hos de känsliga högupplösande proteomikteknikerna så att man kan studera tusentals proteiner i tiotals kliniska prover som tumörvävnad och plasma.

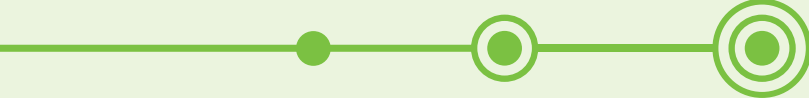
Den senaste tidens snabba utveckling av provfraktionering, masspektrometri, bioinformatik och intresset av att använda proteomik kopplade till kliniska provningar har banat väg för riktiga genombrott för klinisk proteomik. Det pågår på flera håll uppbyggnad av center och projekt som kopplar ihop ovan nämnda komponenter för att lyfta proteomiken till nästa nivå.

Vid Karolinska universitetssjukhuset utvecklas för närvarande tillsammans med Karolinska comprehensive cancer centre ett kliniskt biomikcentrum, Karolinska biomikcentrum (KBC) inom vilket det drivs flera projekt, som alla syftar till att finna nya biomarkörer av betydelse för klinisk handläggning av patienter med lung-, bröst- och prostata cancer samt akut leukemi.

KBC verkar i nära samarbete med den kliniska provningsenheten vid onkologikliniken, med biobanken vid Karolinska och med molekylära patologi-enheten vid sjukhuset. Vid KBC finns biostatistiker och forskare som besitter expertkunskap inom bioinformatik och som tillsammans med bland annat kliniker kan lägga upp valideringsprogram för nyupptäckta biomarkörer.

Referenser

1. Wilkins MR, Sanchez JC, Gooley AA, Appel RD, Humphery-Smith I, Hochstrasser DF, Williams KL. Progress with proteome projects: why all proteins expressed by a genome should be identified and how to do it. *Biotechnol Genet Eng Rev*. 1996;13:19-50. Review.
2. Domon B, Aebersold R. Mass spectrometry and protein analysis. *Science*. 2006 Apr 14;312(5771):212-7. Review.
3. Olsen JV, Blagoev B, Gnäd F, Macek B, Kumar C, Mortensen P, Mann M. Global, in vivo, and site-specific phosphorylation dynamics in signaling networks. *Cell*. 2006 Nov 3;127(3):635-48.
4. Zhang Z, Bast RC Jr, Yu Y, Li J, Sokoll LJ, Rai AJ, Rosenzweig JM, Cameron B, Wang YY, Meng XY, Berchuck A, Van Haaften-Day C, Hacker NF, de Bruijn HW, van der Zee AG, Jacobs IJ, Fung ET, Chan DW. Three biomarkers identified from serum proteomic analysis for the detection of early stage ovarian cancer. *Cancer Res*. 2004 Aug 15;64(16):5882-90.
5. Borrebaeck CA. Antibody microarray-based oncoproteomics. *Expert Opin Biol Ther*. 2006 Aug;6(8):833-8. Review.
6. Mendes KN, Nicorici D, Cogdell D, Tabus I, Yli-Harja O, Guerra R, Hamilton SR, Zhang W. Analysis of Signaling Pathways in 90 Cancer Cell Lines by Protein Lysate Array. *J Proteome Res*. 2007 Jun 12;
7. Jiang R, Mircean C, Shmulevich I, Cogdell D, Jia Y, Tabus I, Aldape K, Sawaya R, Bruner JM, Fuller GN, Zhang W. Pathway alterations during glioma progression revealed by reverse phase protein lysate arrays. *Proteomics*. 2006 May;6(10):2964-71.
8. Persson A, Hober S, Uhlén M. A human protein atlas based on antibody proteomics. *Curr Opin Mol Ther*. 2006 Jun;8(3):185-90. Review.
9. Omenn GS, States DJ, Adamski M, Blackwell TW, Menon R, Hermjakob H, Apweiler R, Haab BB, Simpson RJ, Eddes JS, Kapp EA, Moritz RL, Chan DW, Rai AJ, Admon A, Aebersold R, Eng J, Hancock WS, Hefta SA,



Minst lika effektivt som 5FU.

Men friare.^{1,2}

- ⊙ Vid kolorektalcancer är Xeloda minst lika effektivt som traditionellt 5FU både vid metastaserad sjukdom och som adjuvant behandling.^{3,4}
- ⊙ Vid metastaserad bröstcancer visar Xeloda i kombination med docetaxel en överlevnadsvinst på 3 månader jämfört med enbart docetaxel.⁵
- ⊙ Xeloda ger möjlighet till effektivt resursutnyttjande.¹
- ⊙ Dessutom ger Xeloda din patient ökad frihet. 9 av 10 patienter föredrar nämligen den frihet en peroral behandling ger framför en intravenös, under förutsättning att den är lika effektiv. Och det är den.²



Xeloda[®]
capecitabin
VERKSAM DÄR DET BEHÖVS

Ref. 1) Cassidy J et al, BJC, 2006;94:1122 - 29. 2) Liu G et al, J Clin Oncol 1997;15:110 - 15. 3) Twelves C et al, N Eng J Med 2005; 352:2696-704. 4) van Cutsem E et al, BJC 2004;90:1190-97. 5) O'Shaughnessy J et al; J Clin Oncol 2002;20:2812-23. XELODA är ett peroralt cytostatikum, en pyrimidinanalog som har indikation som första linjens monoterapi vid metastaserad koloncancer; i kombination med docetaxel vid behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer som sviktat på cytostatika (tidigare terapi bör ha inkluderat ett antracyklinpreparat); och som monoterapi för patienter med lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer som sviktat på taxan- och antracyklininnehållande kemoterapi eller då fortsatt antracyklinbehandling inte är lämplig. Xeloda ges som tablett 150 eller 500 mg. Fullständig produktinformation finns på www.fass.se

Meyer H, Paik YK, Yoo JS, Ping P, Pounds J, Adkins J, Qian X, Wang R, Wasinger V, Wu CY, Zhao X, Zeng R, Archakov A, Tsugita A, Beer I, Pandey A, Pisano M, Andrews P, Tammen H, Speicher DW, Hanash SM. Overview of the HUPO Plasma Proteome Project: results from the pilot phase with 35 collaborating laboratories and multiple analytical groups, generating a core dataset of 3020 proteins and a publicly-available database. *Proteomics*. 2005 Aug;5(13):3226-45.

10. Chatterjee SK, Zetter BR. Cancer biomar-

kers: knowing the present and predicting the future.

Future Oncol. 2005 Feb;1(1):37-50. Review.

11. Yanagisawa K, Tomida S, Shimada Y, Yatabe Y, Mitsudomi T, Takahashi T.

A 25-signal proteomic signature and outcome for patients with resected non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2007 Jun 6;99(11):858-67.

12. Okano T, Kondo T, Fujii K, Nishimura T, Takano T, Ohe Y, Tsuta K, Matsuno Y, Gemma A, Kato H, Kudoh S, Hirohashi S. Proteomic signature corresponding to the response to gefitinib (Iressa, ZD1839), an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor in lung adenocarcinoma. *Clin Cancer Res*. 2007 Feb 1;13(3):799-805.

JANNE LEHTIÖ, TEKNOLOGIE DOKTOR, KLINISK PROTEOMIK, KAROLINSKA BIOMIKCENTRUM



ROLF LEWENSOHN, PROFESSOR, ONKOLOGISKA KLINIKEN OCH KAROLINSKA BIOMIKCENTRUM, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET OCH INSTITUTIONEN FÖR ONKOLOGI/PATOLOGI, KAROLINSKA INSTITUTET



www.onkologiisverige.se

På webbplatsen hittar du bland annat:

- Cancernyheter
- Senaste numret i PDF-format
- Tidigare utgåvor av OIS i PDF-format
- Nationella möten/Utbildningar
- Företagssponsrade utbildningar
- Platsannonser för cancerrelaterade tjänster
- ?
- ?

Vi sjösatte vår webbplats före sommaren och har trots den relativt låga publicitet vi hann med före sommaren fått en hel del besökare. Vår vision med webbplatsen är att den ska underlätta för dig som arbetar med cancer att hitta information som kan göra ditt arbete lättare.

Här kan ni t ex marknadsföra utbildningar/möten gratis (För sjukvården) Ni kan också gratis rekrytera personal för cancerrelaterade tjänster. Vi lägger dagligen ut cancerrelaterade nyheter. De sista frågetecknen på punktlistan är tanken att ni ska hjälpa oss med. Kom med förslag på innehåll ni tycker borde finnas med för att webbplatsen skall kännas nyttig för er.



Campto vid avancerad kolorektalcancer.

- Effektivt
- Hanterbara och icke kumulativa biverkningar
- Enbart Campto är rekommenderat att användas med bevacizumab i första linjensbehandling och cetuximab i andra linjens behandling av metastaserande kolorektalcancer.

CAMPTO är indicerat för behandling av patienter med avancerad kolorektal cancer. Koncentrat till infusionsvätska, lösning 20 mg/ml. För ytterligare information, se Fass.

Referenser:
Tournigand et al. J Clin Oncol. 2004;22:229-237
Köhne CH et al. J Clin Oncol 2005;23(22):4856-65.
Hurwitz H et al. N Engl J Med 2004;350:2335-42.
Hedrick EE et al. J Clin Oncol 2004;22,145:3517.
Cunningham D et al. N Engl J Med 2004;351(4):337-345.

Psykosocial onkologi

DET NATIONELLA NÄTVERKET BLIR FÖRENING

Den 26–27 april i år samlades det nationella nätverket för psykosocial onkologi till möte på Aspenäs Herrgård i Lerum strax utanför Göteborg. Mötet hade temat "Klinisk verksamhet och forskning" och 101 deltagare av olika professioner, tillresta från Ystad i söder till Sunderbyn i norr, mötte upp i vårsolen vid sjön Aspen.

Nationella möten har anordnats vartannat år sedan mitten av nittioalet, och värdskapet har skiftat mellan olika orter. Mötet 2007 arrangerades av psykosociala enheten, Onkologiska kliniken, Universitetssjukhuset i Lund. Alla verksamma inom eller med intresse för psykosocial cancervård och alla forskningsaktiva inom området har bjudits in till mötet. Det har skett via personliga kontakter med deltagare vid tidigare möten, kontakter med sjukhus och andra vårdinrättningar och yrkesföreningar med potentiella intresserade. Mötet sponsrades av Cancer- och trafikskadades riksförbund.

GEMENSAM FÖRELÄSNING INLEDDE

Mötets första dag koncentrerades på klinisk verksamhet, och inleddes med en mycket uppskattad gemensam föreläs-

ning av Christina Bolund, professor i psykosocial onkologi vid Karolinska institutet och Birgitta Berglöf, överläkare och psykoterapeut, Onkologiska kliniken, Universitetssjukhuset i Lund. Christina Bolund och Birgitta Berglöf har bägge lång erfarenhet som kliniker inom området psykosocial onkologi och har dessutom lång bakgrund som verksamma med utbildning och forskning inom området. De berättade personligt kring sina erfarenheter av att arbeta psykosocialt inom cancervården och gav sin syn på vad som har varit och är centralt för det kliniska området i Sverige och internationellt.

Eftermiddagen ägnades åt workshoppar och diskussioner kring arbetsmetoder, modeller och erfarenheter. Många mötesdeltagare hade redan före mötet kommit med förslag och önskemål om vad som skulle tas upp. Bland de sju timslånga workshopparna som gavs fanns ämnen som nationella kvalitetsregister, kreativt skrivande och begreppet lidande inom cancervården.

Mötets andra dag ägnades åt forskningsområdet psykosocial onkologi. Den inleddes med en intressant och tankeväckande föreläsning av Gunnar Stei-

neck, professor vid avdelningen för onkologi vid Göteborgs universitet och enheten för klinisk cancerepidemiologi vid Karolinska institutet.

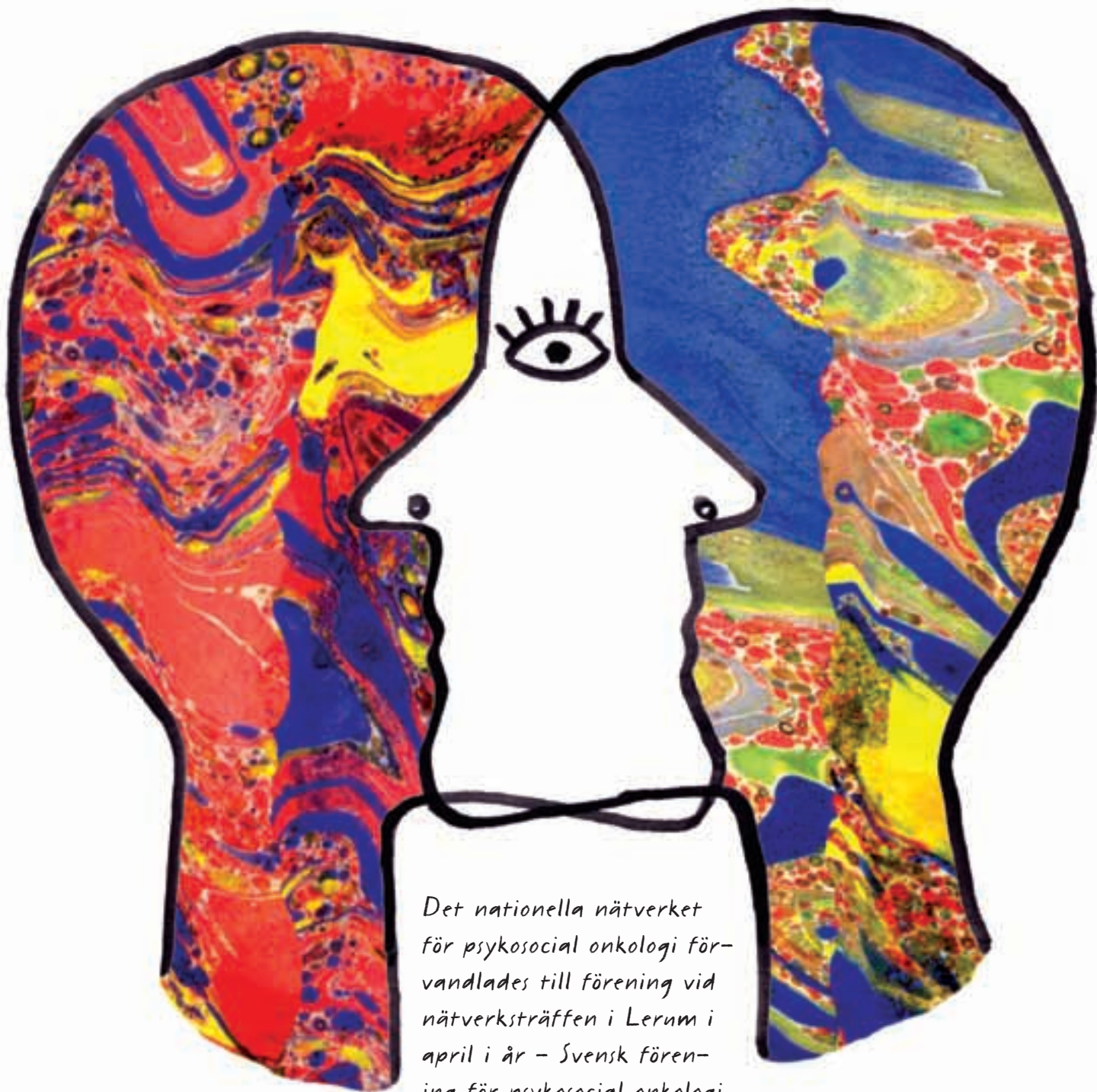
Gunnar Steineck lyfte i sin föreläsning bland annat fram hur viktigt bemötandet och omhändertagandet i samband med svåra besked och närståendes dödsfall är. Gail Dunberger, doktorand vid enheten för klinisk cancerepidemiologi vid Karolinska institutet, kompletterade föreläsningen med en presentation av en studie av seneffekter av behandling av gynekologisk cancer och de ibland förödande konsekvenser dessa har för patienternas livskvalitet även på lång sikt.

Presentationerna tydliggjorde, med sin utgångspunkt i svensk forskning, att det finns ett behov av hänsyn till psykosociala aspekter och rehabiliteringsåtgärder under hela förloppet vid cancersjukdom.

TRE AKTUELLA SVENSKA PROJEKT

Dagen avslutades med presentationer av tre aktuella svenska projekt.

Annika Thalén-Lindström, sjuksköterska och psykoterapeut från onkologisk psykosocial mottagning vid Akademiska



Det nationella nätverket för psykosocial onkologi förvandlades till förening vid nätverksträffen i Lerum i april i år – Svensk förening för psykosocial onkologi. Kommande nationella möten kommer att arrangeras i den nya föreningens regi. Planen är att de förläggs i anslutning till föreningens årsmöten.

sjukhuset i Uppsala, presenterade en studie där patienter vid onkologiska kliniken systematiskt screenats för psykosociala problem och erbjudits kontakt med onkologisk psykosocial mottagning i de fall det behövts.

Kerstin Ulander, lektor vid Högskolan Kristianstad högskola och Andrea Magnusson, sjuksköterska och psykoterapeut från Fenix, enheten för rehabilitering och psykosocialt stöd i Kristianstad, diskuterade sedan en utvärdering av gruppinterventionen "Lära sig leva med cancer", en patient- och närstående-kurs som haft stort genomslag framförallt i södra Sverige men även i Europa. De lyfte även fram en diskussion kring nationella kvalitetsregister för psykosociala rehabiliteringsåtgärder.

Pia Dellson, läkare och psykoterapeut vid psykosociala enheten, Onkologiska kliniken, Universitetssjukhuset i Lund, avslutade med att presentera ett kommunikationsprojekt, där läkare vid onkologiska kliniken i Lund genomgått ett intensivt utbildningsprogram i kommunikation och därefter erbjudits handledning.

EN FÖRENING BILDADES

Under mötet i Aspenäs bildades en svensk förening för psykosocial onkologi. Idén om en svensk förening presenterades redan i inbjudan till mötet. Den möttes med stor entusiasm och stort intresse av mötesdeltagarna. Efter inledande och förberedande diskussioner den första mötesdagen arbetades det intensivt med att dra upp riktlinjer för föreningens arbete i pauser och under kvällstimmarna.

Den andra mötesdagen hölls det första, konstituerande årsmötet. Pia Dellson valdes av ett enigt möte till den första ordföranden i Svensk förening för psykosocial onkologi. Framtida nationella möten kommer att arrangeras i föreningens regi, och planen är att de förläggs i anslutning till föreningens årsmöten.



Mötesdeltagare tar en paus i det vackra vårväddret. Sittande i mitten av bilden: Christina Bolund, professor i psykosocial onkologi vid Karolinska institutet. Foto: Britt Strand



Alla deltog med stor entusiasm i den brasilianska sambaskolan. Foto: Britt Strand

Det blev två intensiva dagar på Aspenäs Herrgård, men trots det fullspikade programmet fanns tid över att njuta av gott sällskap och god mat i det fantasiska väddret och de underbart natursköna omgivningarna. En av höjdpunkterna

efter middagen den första dagen var en brasiliansk sambaskola, där deltagarna tog tillfället i akt att skaka loss, särskilt de vid det laget tämligen stelnade sitt-musklerna. Kvällen avrundades med spontan allsång i herrgårdsbyggnaden.

MARIA HELLBOM, LEG PSYKOLOG OCH FIL DR, PSYKOSOCIALA ENHETEN, ONKOLOGKLINIKEN, UNIVERSITETSSJUKHUSET I LUND





”5 års behandling med Arimidex® skall nu anses vara den initiala adjuvanta endokrina terapin för postmenopausala kvinnor med lokaliserad, hormonreceptorpositiv bröstcancer”

(ATAC Trialists' Group, Lancet 2005; 365: 60-62)

Ge henne effektivt skydd direkt!

Arimidex® – effektiv adjuvant behandling direkt.

Resultaten av ATAC-studien (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) efter 5 år visar att Arimidex är statistiskt signifikant bättre än tamoxifen vid bröstcancer vad gäller:

- Sjukdomsfri överlevnad ($p = 0,01$)
- Tid till återfall ($p = 0,0005$)
- Tid till fjärrmetastaser ($p = 0,04$)
- Frekvens kontralaterala tumörer ($p = 0,01$)

För kvinnor som genomgått en bröstcanceroperation med östrogenreceptorpositiv tumör är Arimidex en effektiv adjuvant behandling – direkt.

Arimidex® tolereras väl.

Allvarliga biverkningar sågs hos 4,7% med Arimidex respektive 9,0% med tamoxifen ($p < 0,0001$). Arimidex tolereras bättre än tamoxifen vad gäller frekvens av endometriecancer ($p = 0,02$), vaginala blödningar och flytningar ($p < 0,0001$) samt svettningar ($p < 0,0001$). Inte minst beträffande tromboemboliska och cerebrovaskulära händelser ses en signifikant skillnad ($p = 0,03$ respektive $0,0004$) till Arimidex fördel. Tamoxifen tolereras bättre avseende frakturer, 15,6 frakturer per 1000 kvinnoår respektive 22,6 ($p < 0,0001$).

Arimidex® (anastrozol). Aromatashämmare. Tablett 1 mg. Indikation: Bröstcancer. Adjuvant behandling av östrogenreceptorpositiv bröstcancer hos postmenopausala kvinnor. Behandling av hormonberoende avancerad bröstcancer hos postmenopausala kvinnor. Anastrozol rekommenderas inte till patienter med östrogenreceptornegativa tumörer. För övrig information se www.fass.se

Referens:

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

Arimidex®
anastrozol
Minska risken för återfall

HUDCANCER —

diagnostiska och terapeutiska framsteg

Antalet fall av hudcancer har ökat påtagligt under senare år, vilket anses hänga samman med att vi solar mer. Men på senare tid har det kommit data som tyder på att visst solande faktiskt kan vara nyttigt. **Ann-Marie Wennberg**, överläkare vid hudkliniken på Sahlgrenska universitetssjukhuset, ger här en översikt över de vanligaste hudcancerformerna och sammanfattar ny diagnostik och behandlingsmetoder.

Basalcellscancer

EPIDEMIOLOGI

Basalcellscancer (basaliom) är vår vanligaste form av hudcancer. Antalet fall har ökat påtagligt under senare år. Fram till för några år sedan registrerades inte basalcellscancer i cancerregistret, varför osäkerhet har funnits kring den verkliga incidensen.

Lagstiftning om rapportering trädde i kraft i september 2003 och i augusti 2006 kom Socialstyrelsens första rapport med statistik från 2004 och 2005, som bygger på data från landets alla patologi-kliniker. De senaste resultaten från 2005 visar att 32 500 personer drabbades av basalcellscancer och att dessa representerade cirka 37 000 nya tumörer.

Risken att insjukna någon gång under livet beräknas vara cirka 19 procent. Den risken är ungefär dubbelt så hög som att råka ut för någon annan typ av cancer. Troligen är siffrorna betydligt högre eftersom diagnosen många gånger ställs enbart kliniskt utan att prov skickas till patologen.

Basalcellscancer är godartad på så sätt att den inte ger några dottersvulster (metastaser) men den växer lokalt destruktivt i huden.

ETIOLOGI

Etiologin är sannolikt multifaktoriell. Personer med ljus hy, framför allt hudtyp I och II, (se tabell) löper större risk att få basalcellscancer än de med mörkare hy. Basalcellscancer är vanligare i högre åldrar. Medelåldern för insjuknan-

det ligger på 65 år. Man ser ingen skillnad mellan könen förutom att tumören är något vanligare hos kvinnor före 65 års ålder. UV-strålning anses spela en avgörande roll men vi är inte säkra på vilken del av spektrat som är ansvarigt.

Det förefaller som att intermittent solstrålning i första hand är inblandat. Detta innebär att personer med inomhusarbete löper en relativt större risk för basalcellscancer, eftersom de som regel bränner sig fler gånger. Dock har man sett att basalcellscancer på ögonlocken är vanligare i ögonvrån än på yttre ögonlockskanten (där strålningen är störst), vilket gör att en del komplicerande faktorer finns.

Basalcellscancer är också ovanligt på handryggarna.

KLINISKA FORMER

Nodulär basalcellscancer Detta är den vanligast förekommande formen, som framförallt sitter i ansiktet. Ter sig som en liten upphöjd vårtliknande för-

HUDTYPER, REAKTION PÅ UV-LJUS

HUDTYP	REAKTION
I	alltid röd, aldrig brun
II	alltid röd, ibland brun
III	ibland röd, alltid brun
IV	aldrig röd, alltid brun

Hudtyperna I-IV räknas till den kaukasiska, vita hudtypen. Utöver dem finns hudtyperna V och VI, som är mörka till svarta och som inte är lika känsliga för UV-ljus

EN ÖVERSIKT

A photograph of three people lying on lounge chairs at a beach. The person in the foreground is a woman with blonde hair, wearing dark sunglasses and a blue and green patterned swimsuit. She is lying on her back, looking up. Behind her is another woman with dark hair, wearing white sunglasses and a blue and white patterned swimsuit. In the background, a third person is visible, wearing a pink and white patterned swimsuit. The lounge chairs are white and pink. The background is a blurred beach scene with sand and water.

ändring ungefär 5–10 mm i diameter. Ibland uppvisar den ett navlat centrum det vill säga den är nedsänkt i mitten. Vid palpation är dessa förändringar hårda till skillnad från de upphöjda opigmenterade födelsemärkena (nevi) som är mjuka.

Superficiell basalcelscancer

Den kännetecknas av en till ett par centimeter stora rodnade, ibland lätt fjällande förändringar ofta på bålén. Kan vid första anblicken likna torra eksemfläckar. Viss korrelation till tidigare intag av arsenik finns.

Morpheabasilom Den kännetecknas av otydliga kanter och växer ofta som en "bläckfisk" med bläckfiskarmar som penetrerar ut i till synes normal hud. Denna tumörform är ofta svår att få bort helt vid vanlig kirurgi.

De symtom som patienten upplever är liknande vid de olika formerna. Det kan vara att det blöder från förändringen och att det så småningom bildas en svårsläkt sårighet i området.

TERAPI OCH DIAGNOSTIK

Nodulär basalcelscancer opereras som regel på ytor där detta lätt låter sig göras. På kroppsdelar där huden är mer stram, till exempel på näsa, ögonlock eller ytteröron, kan så kallad kryobehandling, spraybehandling med flytande kväve (-196°C), med fördel användas. Strålbehandling förekommer och ger särskilt goda resultat på ögonlocken.

Vid solitär superficiell basalcelscancer är kryobehandling standardterapi. Vid mer utbredd superficiell basalcelscancer kan man använda imiquimod 5 ggr/vecka i 6 veckor eller fotodynamisk terapi.

Morpheabasilom skall avlägsnas kirurgiskt med god marginal för att få bort tumören helt och hållet. Helst bör Mohs mikroskopiskt kontrollerade kirurgi användas.

Mohs mikroskopiskt kontrollerade kirurgi (MMS) Vid MMS undersöks den utskurna vävnaden peroperativt genom att färskfrysta snitt bedöms histopatologiskt. Vävnaden snittas horisontellt enligt tallriksmodellen i

stället för vertikalt. På så sätt får man en närmast hundra procentig kontroll av hela preparatet.

Imiquimod På senare tid har imiquimod kommit att användas i behandlingen av aktiniska keratoser och superficiella basalcelscancer. Imiquimod nyttjades ursprungligen för terapi av kondylom. Imiquimod stimulerar kroppens eget försvar genom aktivering av cytokiner såsom bland annat interferon. Behandlingen är lokal och sträcker sig över fyra till sex veckor.

Behandlingsresultaten är goda men man får som regel mer eller mindre uttalade sårbildningar både inom och utanför det behandlade området. Man kan befara att det blir problem med patientens följsamhet till behandlingsinstruktionerna.

Fotodynamisk terapi innebär att man lokalt över tumörområdet applicerar en kräm som innehåller delta-aminolevulinsyra (ALA), en aminosyra som kan producera porfyrin. ALA ingår normalt i hemsyntesen vid bildandet av he-

Solen och hur man skyddar sig

Hur mycket sol tål man, och vilken mängd av vilken UV-sort? Här följer en liten genomgång av skyddsbehov och skyddsfaktorer.

UV-STRÄLNING

UV-spektrat indelas i tre områden, UVA (320–400 nanometer), UVB (290–320 nanometer) och UVC (< 290 nanometer). Indelningen är rationell så till vida att det normalt inte finns UVC i solen, eftersom detta bortfiltreras i atmosfären. I princip kan man säga att UVB ger rodnad och UVA ger brunhet i huden även om överlapp förekommer.

UVB-intensiteten varierar mer över dagen än UVA-intensiteten. UVB-intensiteten är som högst mellan klockan 11–15 sommartid. Även vid mulet väder kan cirka 50 procent av UVB-strålningen nå jordytan. Det innebär att man kan bli utsatt för mer UVB-strålning en

mulen dag klockan 13 än en solig dag klockan 16. Sent på eftermiddagen finns som regel ingen anledning att använda solskyddsmedel.

UV-strålning penetrerar också vatten bra, vilket innebär att man kan bränna sig om man till exempel snorklar på sydligare latituder.

SOLSKYDD

Basen i solskyddet bör vara att man undviker den tid på dygnet då solstrålningen är som mest uttalad, det vill säga mellan klockan 11–15. Vidare bör basen i solskyddet vara kläder. En t-shirt har en solskyddsfaktor på cirka 10, medan jeans har >1 500. Solskydds-

faktorn är ett mått på hur väl produkten skyddar mot rodnad, ingenting annat. Den säger normalt ingenting om cancerskyddet utom möjligen för skivepitelcancer och aktiniska keratoser som är UVB-relaterade.

SOLSKYDDSMEDEL

I princip finns två typer av solskyddsmedel, kemiska och fysikaliska.

De kemiska absorberar UV-strålningen och molekylen avger den absorberade energin i form av värme. De fysikaliska solskyddsmedlen sprider och reflekterar strålning. Fysikaliska solskyddsmedel är som regel att föredra men de har ofta en sämre kosmetik, vilket inte gör dem lika kundvänliga.

Man har observerat en del problem vid användningen av solskyddsmedel:

1. Den applicerade mängden. Normalt rekommenderas 2 mg/kvadraten-

moglobin i blodet. Via kroppens eget enzymsystem omvandlas normalt ALA till heme.

I tumörvävnad sker en anrikning av ALA, sannolikt till följd av sämre hudbarriär. Slutsteget i hemsyntesen, konverteringen från protoporfyrin IX till hem är beroende av enzymet ferrochelatase. Detta är nedreglerat i tumörvävnad, vilket innebär att man får en ackumulering av protoporfyrin IX (PpIX). PpIX är ljuskänsligt med maximal känslighet vid 400–410 nanometer. På grund av den bättre penetrationen av längre våglängder i huden används dock cirka 630 nanometer vid behandling.

Under belysningen tar PpIX-molekylerna upp energi från ljuset och vidarebefordrar den till syremolekylerna som i sin tur omvandlas till fria radikaler med förmåga att förstöra och döda tumörcellerna.

Rent praktiskt går behandlingen till så att krämen med ALA smörjs över tumören och får ligga kvar under ett plastförband i cirka tre timmar för att riktigt kunna tas upp i tumören. Därefter belyses området med en röd ljuskälla (630

nanometer) i knappt tio minuter. Behandlingen lämpar sig utmärkt för utbredda ytliga hudtumörformer. De kosmetiska resultaten är utmärkta. Till behandlingens nackdelar hör att vissa personer erfär smärta, sannolikt korrelerat till hur stort det behandlade området är. Män erfär mer smärta än kvinnor.

Fotodynamisk diagnos innebär att man på ovan beskrivna sätt applicerar ALA och detta omvandlas till protoporfyrin IX. Men i stället för att belysa med rött ljus bestrålas ytan med en blandning av UV-strålning och blått ljus, vilket gör att tumörer fluorescerar rött. Detta kan bildbehandlas i dator och används ibland för att avgränsa tumörer.

Man kan ha problem med ojämna ytor, som på näsan, då fluorescensen blir ojämn. Man kan råda bot på detta genom att använda sig av så kallad autofluorescens. Normalt har vi en grön autofluorescens från vävnaden. I tumörområden är denna autofluorescens minskad. Genom att bilda en kvot mellan inducerad fluorescens och autofluorescens kan

man skärpa diagnostiken och kompensera för effekter av ojämnheter.

Aktinisk keratos

EPIDEMIOLOGI

Aktinisk keratos är en precancer till skivepitelcancer. Incidensen är mycket hög, sannolikt högre än för basalcancer.

ETIOLOGI

Det är solljuset och då främst UVB som orsakar aktiniska keratoser. Incidensen för aktinisk keratos och skivepitelcancer är sannolikt proportionell mot kvadraten på UVB-strålningen (290–320 nanometer).

KLINISK BILD

Aktinisk keratos är lokaliserade framför allt till solexponerade ytor på kroppen såsom ansikte, bröst och handryggar. En typisk solitär aktinisk keratos ser ut som en rodnad fläck med en fjällande och skrovlig yta av varierande storlek.

Ofta flyter dessa förändringar ihop och man har på senare tid infört begrep-

timeter. I realiteten tar man i genomsnitt cirka en fjärdedel av detta. Rent praktiskt innebär det att man bör dividera produktens solskyddsfaktor med fyra, en produkt med solskyddsfaktor 28 har då i realiteten bara solskyddsfaktor 7.

Vidare är det svårt att applicera jämt, vilket gör att man ofta bränner sig inom något hudområde. Solskyddsmedel bör därför inte användas för att förlänga tiden i solen, utan som ett komplement till exempelvis kläder som är mer heläckande och säkrare att använda.

Inom EU har solskyddsfaktorbegreppet kritiserats och en ny klassifikation kommer att införas.

2. Solskyddsmedel skyddar som regel bättre mot UVB än mot UVA, vilket innebär att man kan få relativt höga UVA-doser på sig eftersom man inte blir röd. Detta gör att skyddet mot till exempel malignt melanom inte är så bra som man som kund kanske tror.

3. I en nyligen publicerad avhandling från Sahlgrenska akademien har man

demonstrerat att vissa kemiska solskyddsmedel kan absorberas genom huden i relativt hög grad. De metaboliseras i levern och kan därefter utsöndras i urinen. Emellertid förefaller det som om barn under 2 år har svårt att metabolisera solskyddsmedel. De bör alltså inte använda annat än fysikaliska filter och kläder.

SOLARIER

Solarier emitterar som regel huvudsakligen UVA-strålning. Man har sett en klar korrelation mellan solarieanvändning och utvecklingen av malignt melanom. Det förefaller som aktionspektrat för melanomutveckling åtminstone delvis ligger inom UVA-området. UVA-solarier bör därför inte användas i någon större utsträckning.

ANDRA SOLPÅVERKADE SJUKDOMAR

På senare tid har man sett att solstrålningen sannolikt kan innebära ett visst skydd mot utvecklingen av non Hodg-

kin-lymfom, prostatacancer, bröstcancer och möjligen även koloncancer. Anledningen verkar vara ökad D-vitaminproduktion. D-vitamin får man framför allt av kortvägigt UVB-ljus. Sedvanliga solarier ger mycket liten D-vitaminproduktion.

Det gör att budskapet blir något komplicerat. Sannolikt kan små mängder UVB-strålning motsvarande cirka en halv timma i solen mitt på dagen vara nyttigt. Man har även sett att äldre och personer med mörk hy får för lite solstrålning och därmed för lite D-vitaminproduktion.

Sammanfattningsvis har stora diagnostiska och terapeutiska framsteg gjorts inom hudcancerområdet. När det gäller solinformation har nivån höjts påtagligt de senaste åren. Budskapet blir något komplicerat men möjligen kan man sammanfatta det med att man bör sola högst en timma om dagen.

ANN-MARIE WENNBERG

pet "field cancerisation". Detta innebär att man även på till synes normal hud ofta har begynnande cellatypier. Behandlingen påverkas av detta och i dag behandlar man i större utsträckning hela ansiktet än tidigare.

BEHANDLING

Solitära aktiniska keratoser kan behandlas med flytande kväve i sprayform. Det är en enkel behandling. Vanligen uppstår en liten blåsa på behandlingsstället. Till nackdelarna hör att kryobehandling kan efterlämna ljusa ärr hos ljushyade och mörka ärr hos personer som är mörkare i huden.

nya aktiniska keratoser. Men det får ytterligare erfarenhet utvisa.

Skivepitelcancer

EPIDEMIOLOGI

Skivepitelcancer har ökat kraftigt under senare år och antalet nydiagnosticerade fall är cirka 3 000 per år, med manlig övervikt. Sjukdomen drabbar framför allt män i hög ålder. Tumören har förmåga att ge metastaser men det förekommer inte särskilt ofta.

Förstadier till skivepitelcancer är aktiniska keratoser och skivepitelcancer in situ, så kallad Morbus Bowen.

som exempelvis fått en ny njure eller ett nytt hjärta. Dessa patienter måste stå på livslång behandling av immuno-supprimerande mediciner för att det nya organet inte skall stötas bort.

Som en biverkning av dessa mediciner fås också en dämpning av immunförsvaret i huden och det blir fritt fram för hudtumörer att växa till. Tumörerna uppstår vanligen cirka 10–15 år efter transplantationen och det är framför allt patienter som står på höga medicindoser och som solat mycket som drabbas.

Det är inte ovanligt med en hundradig riskökning av skivepitelcancer hos dessa patienter och ofta är canceren myck-



Utbredda aktiniska keratoser behandlades förr vanligen med 5-fluorouracilkräm under några veckor. Behandlingen ger emellertid upphov till utbredda erosioner och följsamheten har varit dålig.

Numera används imiquimod i ökande grad men problemen är delvis desamma som med 5-fluorouracil. Vilken av behandlingarna som är effektivast är för närvarande oklart.

Ett alternativ är fotodynamisk terapi (som beskrivits ovan). Även utbredda förändringar kan behandlas och kosmetiken och de kliniska resultaten är mycket goda. Ett relativt stort problem är emellertid den smärta som uppstår av behandlingen.

På senare tid har även diclofenackräm kommit att användas. Verkningsmekanismen är inte helt klarlagd och behandlingsresultaten är relativt dåliga jämfört med övriga behandlingsmetoder. Man kan också befara dålig följsamhet eftersom behandlingen kräver insmörjning två gånger om dagen i två till tre månader. Möjligen kan metoden komma att användas för att förebygga

ETIOLOGI

Sannolikt är utvecklingen av skivepitelcancer relaterad till UVB-strålningen. Det betyder att aktionsspektrum för erythem och induktion av skivepitelcancer sannolikt är relativt likartat. Det föreligger ett exponentiellt förhållande mellan dos och incidens. Personer med ljus hudtyp och personer som vistats/arbetat mycket ute i solen drabbas lättare.

KLINISK BILD

En vanligen upphöjd rodnad förtjockning i huden. Ibland som ett sår som inte läker. Skivepitelcancer sitter framför allt på solbelysta ytor som ansikte och händer.

BEHANDLING

I första hand opereras skivepitelcancer. Strålbehandling ges ibland. Kryobehandling kan förekomma i vana händer i speciella fall.

En grupp patienter som drabbas mycket hårt av skivepitelcancer och dess förstadier är personer som genomgått någon form av organtransplantation,

et mer ilsken och ger upphov till dottersvulster.

Dessa patienter måste identifieras och erbjudas möjlighet att gå på regelbundna hudläkarkontroller där man får vara aktiv i sin behandling och använda sig av flera olika behandlingsmöjligheter beroende på tumörbilden i huden.

Malignt melanom

EPIDEMIOLOGI

Antalet fall av malignt melanom har ökat kraftigt på senare år. Det hänger sannolikt samman med vårt solbeteende. Det förefaller som om intermittent UV-bestrålning framför allt i barndomen ökar risken för utvecklingen av malignt melanom senare i livet. Antalet nydiagnostiserade fall per år är cirka 2 000. Inom Sverige är incidensskillnaden relativt stor, med högst incidens på Västkusten och på Gotland.

Melanom är ungefär lika vanligt hos män och kvinnor och medelåldern för insjuknade ligger på cirka 55 år.

ETIOLOGI

Malignt melanom utgår från kroppens pigmentceller, melanocyterna. Solexponering och UV-strålning av både typ UVA och UVB anses vara bidragande orsak. Precis som vid andra former av hudcancer är det personer med ljus och rödligt hud som löper en större risk (hudtyp I och II). Kronisk solbelysning hos exempelvis utomhusarbetare förefaller minska risken för malignt melanom.

KLINISKA FORMER

Superficiellt spridande malignt melanom SSM Den vanligaste varianten. Växer först ytligt i huden för att sedan börja växa på djupet och nå blod och lymfkärl. Typiska predilektionsställen är bålarna hos män och underbenen hos kvinnor. Denna variant utgår vanligen från befintliga födelsemärken i huden.

Nodulärt malignt melanom

Tjockare brun, alternativt brunröd förändring i huden som dels kan utgå från befintliga födelsemärken men också kan uppstå direkt.

Mer ovanliga varianter av malignt melanom är lentigo maligna melanom, akrala melanom (förekommer i hand och fotsulor och under naglar) samt desmoplastiska melanom.

BEHANDLING

Behandlingen för alla varianter av melanom är primärt kirurgisk. Vid tidig upptäckt innan melanomet spridit sig i kroppen är överlevnaden god. När sjukdomen är spridd och ger upphov till metastaser finns ännu ingen effektiv botande behandling. Flera olika varianter av palliativ behandling finns såsom cytostatika och strålning. Vid metastaser används med fördel hyperterm perfusion av cytostatika. Systembehandling vid

metastaser har hittills gett relativt nedslående resultat.

DIAGNOSTISKA METODER

För diagnostik av alla typer av hudtumörer är det framför allt okulär besiktning av en erfaren hudläkare som gäller. Numer utför också alla dermatologer så kallad dermatoskopi vilket har förfinat diagnostiken i bedömningen av pigmentförändringar/nevi och melanom men även basaliom.

Dermatoskopi innebär att man med hjälp av ett förstöringsglas som förstörar 10 gånger och med polariserat ljus som läggs mot huden kan se ned i de yttersta hudlagren till och med retikulära dermis. Man ser då framför allt hur pigmentcellerna fördelar sig och bildar olika formationer. Dessutom kan man genom att bedöma färgen få en uppfattning om på vilken nivå dessa celler ligger.

ANN-MARIE WENNBERG, ÖVERLÄKARE, HUDKLINIKEN, SAHLGRENSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET



Procren Depot
Förfyllt spruta 11,25 mg

PROCREN[®]
DEPOT
LEUPRORELIN

Enkel GnRH-administrering!



Indikation: Prostatacancer i avancerat stadium då orkidektomi ej anses indicerad. **Dosering:** Den rekommenderade dosen för subcutan injektion är 11,25 mg en gång var tredje månad. Behandlingen bör ej avbrytas vid remission eller förbättring. **Förpackning:** Procren Depot 11,25 mg förfyllt spruta består av en förfyllt spruta med 23 G nål och två st spritsuddar. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot leuprorelin, liknande nonapeptider, eller något hjälpämne. För fullständig produktinformation, se www.fass.se

Abbott Scandinavia AB, Box 509, 169 29 Solna, tel: 08-546 567 00, www.abbott.se

Abbott
A Promise for Life

Onkologi i Sverige har tack vare Novartis välvilja fått möjlighet att vidarefördela kongressreferat ur "Snabbrapport från svenska specialister" från årets ASCO-konferens. Vi publicerar valda delar ur rapporten och har bearbetat texterna lätt. Hela rapporten finns att hämta på www.novartis.se.

Asco Chicago den 1–5 juni 2007
Tema Urologisk cancer

PSA-värdets utveckling allt viktigare vid **PROSTATACANCER**

PSA-provets relation till GS-värdet (Gleasonskalan) och dess betydelse för prognostik och behandling vid prostatacancer var ett uppmärksammat ämne på årets ASCO-möte. Målet är att man genom att uppskatta PSA:s ökningstakt i perifert blod och genom att beräkna PSA-densitet lättare kan selektera patienter för radikal behandling respektive aktiv kontroll. Inom njurcancerområdet presenterades resultat från en fas III-studie, som visar att VEGF-hämmaren bevacizumab signifikant förlänger den progressionsfria överlevnaden (PFS) när den ges i tillägg till interferonbehandling hos tidigare obehandlade patienter, med generaliserad njurcancer.

Prostatadelen av ASCO-mötet inleddes med ett PSA-symposium där ordförande Eric Klein, urolog från Cleveland, hävdade att PSA var den enskilt viktigaste faktorn för diagnostik, prognostik, behandling och uppföljning av prostatacancer. I USA drabbas 16 procent av den manliga befolkningen av prostatacancer och cirka 4 procent dör. Man tryckte på att screeningverksamheten i USA har reducerat antalet nyupptäckta fall med generaliserad sjukdom och att mortalitets-siffrorna i prostatacancer är på väg ner.

PSA VID DIAGNOSTIK

Eftersom PSA (prostata-specifikt antigen) till stor del är kopplat till prostatavoly-

men har man försökt förfinna prognostiseringen genom att använda PSAD. PSAD står för PSA-densitet och utgörs av PSA dividerat med volymen av prostatakörteln, med ett gränsvärde på PSAD satt till 0,15 mg/ml. Man hävdade ett samband mellan högt PSAD och högt GS, och på samma sätt att PSADT (PSA-dubblingstid; cut-off <3 år) också är kopplat till högre GS.

Ibland används hastigheten med vilken PSA ökar i blodet (PSA-velocity), som avspeglar detsamma med ett gränsvärde på 2,0 ng/ml/år. Eftersom mycket få män dör av prostatacancer med ett GS ≤6 och kanske inte ens behöver behandlas (beror dock på ålder vid diagnos och

Nyhet!
Nu även godkänt
för behandling av
Pankreascancer.

I kampen mot lungcancer
och pankreascancer.

 **Tarceva**[®]
erlotinib

Ikke-småcellig lungcancer: Tarceva är indicerat för behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserad ikke-småcellig lungcancer som har sviktat på minst en tidigare kemoterapibehandling. När Tarceva förskrivs bör hänsyn tas till faktorer som är förknippade med förlängd överlevnad. Någon överlevnadsfördel eller andra kliniskt relevanta effekter av behandlingen har inte påvisats hos patienter med EGFR-negativa tumörer.

Pankreascancer: Tarceva i kombination med gemcitabin är indicerat för behandling av patienter med metastaserad pankreascancer. När Tarceva förskrivs bör hänsyn tas till faktorer som är förknippade med förlängd överlevnad. Ingen överlevnadsfördel kunde visas för patienter med lokalt avancerad sjukdom.

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

förväntad överlevnad) måste all strävan riktas mot att diagnostisera cancer med GS ≥ 7 , som på lite längre sikt har en dålig prognos (figur 1).

I en utbildningssession diskuterade bland annat Lars Holmberg, Uppsala, nödvändigheten av att behandla eller inte behandla lokaliserad prostatacancer. Härvid konstaterar man att många män äldre än 65 år överdiagnostiseras och överbehandlas eftersom tiden från diagnos till symtom är 13,2 år vid T1-tumör och 12,2 år vid GS ≤ 6 .

Majoriteten av patienter diagnostiseras med dessa tumörkaraktistika i dag. Däremot förespråkade man aktiv kontroll (active surveillance) vilket skiljer sig från passiv expektans (watchful waiting), förutsatt att patienten från början har under 2,0 i PSA-velocity, så att man snabbt kan skrida till radikal behandling om cancer skulle progrediera (faktaruta 1). En fas III-prövning START (Surveillance therapy against radical treatment) påbörjas inom kort i SWOG/ECOG-CALGB/RTOG/UKCCR:s regi.

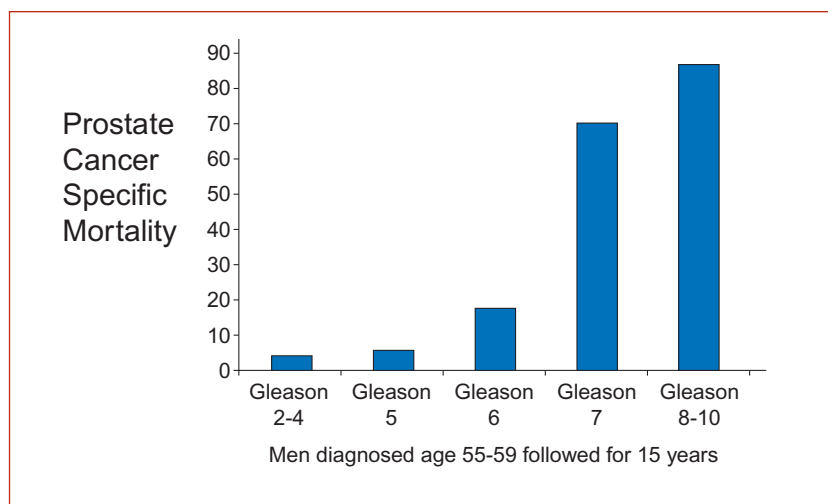
TRE ÅR BÄTTRE ÄN TRE MÅNADER

Bolla presenterade en uppdatering av EORTC 22961 (abstrakt 5 014), där han visade att tre års antiandrogen behandling (androgen deprivation therapy) är överlägsen tre månaders behandling efter 70 Gy strålbehandling mot lokalt avancerad prostatacancer. PFS var efter fem års observation 69 procent i den korta armen, jämfört med 82 procent i den långa armen.

Miller från Berlin (abstrakt 5 014) konstaterade utifrån en randomiserad prövning av 335 patienter med avancerad (antingen M1 eller N1) prostatacancer att intermittent androgen blockad jämfört med kontinuerlig androgen blockad hade samma antitumoral effekt, men med lite bättre livskvalitet och mindre hjärt- och kärlbiverkningar. Man konstaterar att det tar cirka 70 dagar (hos yngre män) innan testosteron återgått till normala värden efter utsättandet av den androgena blockaden.

Den intermittenta blockaden påbörjades vid PSA >10 och upphörde vid PSA <4 . Man spekulerade i om det intermittenta förfarandet kunde förhindra eller försena uppkomsten av resistens.

MORTALITETSRISK VID PROSTATACANCER I RELATION TILL GLEASON SCORE (GS)



Figur 1. Ett GS under 7 är förenat med en god prognos de kommande 15 åren och behöver kanske inte behandlas, medan det omvända råder vid GS 7 eller högre. Efter Ragosin S. OHSU Cancer Institute.

PATIENTER AKTUELLA FÖR AKTIV KONTROLL

De som har:

- PSA ≤ 10 ng/ml, GS ≤ 6 , T1c–T2a (för män <75 år och >10 år förväntad livslängd)
- För 50–60 år: <3 kolvar positiva, <50 procent av någon kolv positiv

Uppföljning:

- PSA och palpation var tredje månad i två år, därefter var sjätte månad (om PSA stabilt)
- 10–12 nålbiosprier efter ett år, därefter var 3–5:e år tills 80 års ålder

Indikation för intervention:

- PSADT <3 år (cirka 20 procent av patienterna) eller
- Progress av GS till 7 (4+3) eller högre (cirka 5 procent av patienterna)

Faktaruta 1.

Cora Sternberg redovisade resultat från SPARC-studien (Satraplatin and prednisone against refractory cancer, abstrakt 5 019). Satraplatin är en fjärde generationens peroral platinumanalog och har tidigare testats i mindre skala mot hormonrefraktär prostatacancer (EORTC 30972).

I SPARC-studien randomiserades 950 patienter vid 170 center i 16 länder till satraplatin 80 mg/kvadratmeter dag 1–5 i fem veckor plus prednison 5 mg gånger 2 plus antiemetika dag 1–5 eller till placebo dag 1–5 i fem veckor plus prednison plus antiemetika. Studien rekryterade patienter mellan september 2004 och januari 2006.

Studien konstaterar 42 procent förbättrad progressionsfri överlevnad i satraplatinarmen. Medianöverlevnaden hade ännu inte uppnåtts. Man förutspår att satraplatin kommer att bli andralinjesbehandling efter svikt på docetaxelbehandling. Vid den efterföljande diskussionen av Tanner, Toronto, påpekades syrligt att en randomiserad prövning av ett nytt preparat skall göras mot bästa kända standardbehandling och det är inte prednison utan docetaxel.

BLÅSCANCER VANLIGT

Det hölls ett gemensamt ASCO/ESMO-symposium om invasiv blåscancer. Mellstedt var tillsammans med Hortobagyi ordförande för mötet. Han öppnade med

NY BEHANDLINGSMÖJLIGHET VID NJURCANCER OCH GIST

M-PRO-07-SUT-017JSs

NYA EUROPEISKA RIKTLINJER FÖR NJURCANCERBEHANDLING

- Sunitinib (SUTENT) är rekommenderat som första linjens behandling av låg/medel risk (MSKCC) patienter (Grad A rekommendation)

Riktlinjer enligt European Association of Urology 2007.

NYHET **SUTENT**[®] kapsel
sunitinibmalat

UPPTÄCK MÖJLIGHETERNA

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". Förpackningar: kapslar 12,5 mg 30 st, 25 mg 30 st, 50 mg 30 st. Pfizer AB. Tel 08-550 520 00. www.pfizer.se



lite epidemiologi och påminde om att blåscancer är den sjunde vanligaste cancerformen bland män, med en incidens på 37 fall per 100 000 i Egypten. Sauter, patolog från Hamburg, gav sin syn på molekylärbiologin. Han påtalade att man sedan 2004 bytt nomenklatur från superficiell blåscancer till icke-invasiv papillär blåscancer (pTa, non-invasive papillary bladder cancer).

Blåscancern tillhör de genetiskt mest instabila cancerarna med ibland upp till 80–90 procent polysomi. Någon bra biomarkör finns inte. Även om man ägnat tio års forskning åt tumorsuppressorgen p53 ger en metaanalys av dess värde ingen ensartad bild. Man har dock funnit HER2-amplifiering i 15–20 procent och en EGFR-amplifiering i 2–5 procent av fallen, varför man kanske skulle kunna ha effekt med antidrogerna.

Roth, från Vanderbilt Ingram Cancer Center, klagade över att de flesta studier av adjuvant kemoterapi varit för små för att visa 10 procents skillnad (det hade behövts cirka 1 000 patienter). En större studie i MRC/EORTC:s regi visade dock på 6 procent förbättrad totalöverlevnad (OS) med CMV (cisplatin, metotrexat, vinblastin) som neoadjuvant behandling, vilket hade varit vägledande i bröst- och kolonsammanhang, men tydligen inte räcker i urologiska sammanhang.

En annan neoadjuvant studie, SWOG 8710, där patienter randomiserats till placebo eller MVAC (metotrexat, vinblastin, doxorubicin, cisplatin) följt av kirurgi visade på förbättrad total överlevnad från 43 till 75 månader. Problemet med neoadjuvanta studier är osäkerheten (upp till 50 procent) i stadiindelningen. Men några vägledande studier om adjuvant behandling finns alltså inte på grund av otillräcklig rekrytering.

STORA CENTER BÄST

Hautman, kirurg från Ulm, poängterade värdet av god kirurgi på center med hög patientgenomströmning (high volume hospitals), vilket är förenat med lägre postoperativ mortalitet, 10 procent lägre andel positiva marginaler och fler uttagna lymfkörtlar. Radikaliteten av den retroperitoneala lymfkörtelutrymningen har jämförts mellan Cleveland Clinic och Bern, där ingreppen i Bern är mer omfattande och ger färre recidiv som följd.

Hautman satte också upp ett varningens finger för prostatasparande kirurgi, sedan man ser växt i prostata i vissa material i så hög frekvens som 48 procent och växt ner i apex i 16 procent av fallen. Dessutom påträffar man ockult prostatacancer i 29–47 procent av fallen.

Som god kirurg ifrågasatte han värdet av adjuvant/neoadjuvant kemoterapi.

Steineck redovisade resultat från en uppföljning av bestående men som påverkar välbefinnandet hos patienter som genomgått strålbehandling eller kirurgi av blåscancer. Exempelvis är fekalt läckage vanligare efter radioterapi än efter olika former av cystektomi. Man måste sålunda betrakta analsfinktern som riskorgan vid strålbehandling. Strålbehandlade patienter lider också i ökad utsträckning av defekationsträngningar, vilket kan bero på för hög strålbekastning av rektum och/eller sigmoideum.

Både strålbehandlade och opererade patienter löper ökad risk för kroniska urinvägsinfektioner, oavsett god eller dålig hygien. Patienter opererade med blåsrekonstruktion (neo-bladder) klarar sig lite bättre. Det är sålunda viktigt att noggrant följa alla patienterna och försöka eliminera symtom efter symtom genom att förbättra behandlingarna. Målsättningen är "cure without harm".

TESTIKELCANCER OCH BESTRÄLNING

Vudarla presenterade en sammanställning av överlevnad och risk för sekundär malignitet hos 6 764 män som opererats för seminom, stadium I (abstrakt 5 020). Sammanlagt 5 265 av dessa män hade erhållit postoperativ, profylaktisk strålbehandling mot retroperitoneala körtlar och några enstaka till och med mot mediastinum. Materialet hade samlats in mellan 1973 och 2003. Jämfört med de 1 499 män som inte fått någon strålbehandling, hade de bestrålade ett något ökat antal sekundära cancer (pankreas, 15 jämfört med 3, thyreoidea, 7 jämfört med 1 och kontralateral testis, 68 jämfört med 9). Rekommendationen blev därför att avstå från strålbehandling om patienten är samarbetsvillig och lovar följa uppföljningsprogrammet.

Från en forskargrupp vid Princess Margaret-sjukhuset i Toronto (abstrakt 5 021) pläderades det också för aktiv kontroll (active surveillance) av icke-se-

minomatösa testikelcancer (NSGCT), som dock har en högre risk för recidiv än seminomen.

Forskargruppens material samlades in mellan 1981 och 2004 och omfattade 305 patienter i stadium I. Recidiv sågs hos 25 procent av fallen, men endast två patienter (0,7 procent) avled i sin sjukdom. Behandling skedde bara vid påvisat recidiv, men krävde att patienterna kontrollerades varannan månad under de första två åren. Mediantid till recidiv var 7,6 månader och i 74 procent av fallen kom recidivet i retroperitoneala körtlar.

De Haas från Groningen visade att dålig respons på behandling med bleomycin, etoposid och cisplatin kan bero på att bleomycinet inaktiveras av enzymet bleomycinhydrolas (BLMH) (abstrakt 5 022). Hon kunde visa att för patienter med en homozygot variant av BLMH-genen var överlevnaden bara 71 procent jämfört med 90 procent i normalfallet.

GENERALISERAD NJURCANCER

För två år sedan, vid 2005 års ASCO-möte, presenterades TARGET-studien, där den nya drogen sorafenib använts vid njurcancer. Vid 2006 års ASCO-möte var det sunitinib och temsirolimus som var de nya drogerna mot njurcancer. Alla tre studierna är publicerade i NEJM 2007.

I år presenterade Escudier, från Gustave Roussy i Paris, resultat från en studie som undersökt behandling med bevacizumab vid generaliserad njurcancer.

Först lite bakgrund: Den vanligaste formen av njurcancer är klarcellscancer, som utgör cirka 60–70 procent av all njurcancer. Ungefär 60 procent av all klarcellscancer har en mutation i von Hippel-Lindau-genen (VHL-genen), vilket är en tumorsuppressorgen som är belägen på korta armen av kromosom tre.

Denna mutation resulterar i en ackumulation av HIF (hypoxia inducible factors). HIF är en transkriptionsfaktor som reglerar de nedströms liggande generna VEGF, GLUT-1, PDGF, EGFR, TGF och erytropoetin (PO). Om HIF ackumuleras leder det till överuttryck av dessa gener, med cellproliferation och metastasering som följd. Olika forskningslaboratorier har tillsammans med industrin tagit fram specifika hämmare av dessa tillväxtfaktorer.

ERBITUX® 5mg/ml

Blocks EGFR – opens new options

CETUXIMAB

NY
formulering

Koncentrerad bekvämlighet

Den nya ERBITUX 5 mg/ml formuleringen – för snabb, flexibel och enkel beredning och administrering



- Mindre vätska innebär mindre hantering
- Färdig att användas eller spädas om så önskas*
- Inget filter behövs

Merck Serono Oncology | *Targeting Cancer for Better Lives*

Erbitux®

Indikationer: Erbitux i kombination med irinotekan, är indicerat för behandling av patienter med epidermal tillväxtfaktorreceptor (EGFR)-positiv metastaserande kolorektalcancer efter terapivikt med cytotoxisk behandling innehållande irinotekan. Erbitux i kombination med radioterapi är indicerat för behandling av patienter med lokalt avancerad skivepitelcancer i huvud och hals. **Förpackningar:** Erbitux 5 mg/ml infusionsvätska, lösning. 1 ml infusionsvätska, lösning innehåller 5 mg cetuximab. En injektionsflaska innehåller 20 ml (100 mg) eller 100 ml (500 mg) cetuximab. E.Merck AB, Box 24084, 104 50 Stockholm, Sverige, Telefon 08-545 669 70, www.merck.se, www.erbitux.com, www.tarmcancer.nu

För övrig information se www.fass.se

*Steril NaCl 0.9%, Data on file

S.CET.07.05.01

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

MERCK
SERONO

Sorafenib är en oral hämmare av tumörcellsproliferation och angiogenes. Den var ursprungligen designad som en c-RAF-hämmare, men påverkar också andra tyrosinkinaser som är involverade i angiogenesen, såsom VEGFR2, VEGFR3 och PDGF-R. Sunitinib är en oral multitargettyrosinkinashämmare (TKI) av VEGFR-1, -2 och -3, PDGF-R, KIT och FLT-3 med antiangiogenetisk och antitumoral effekt. Temsirolimus är en specifik hämmare av mTOR-kinas, som är inblandad i den intracellulära signaleringsvägen genom cellen och påverkar proliferation och överlevnad. mTOR kontrollerar translationen av HIF. En uppreglering ger ökad angiogenes (figur 2).

VEGF-BLOCKERING VID NJURCANCER

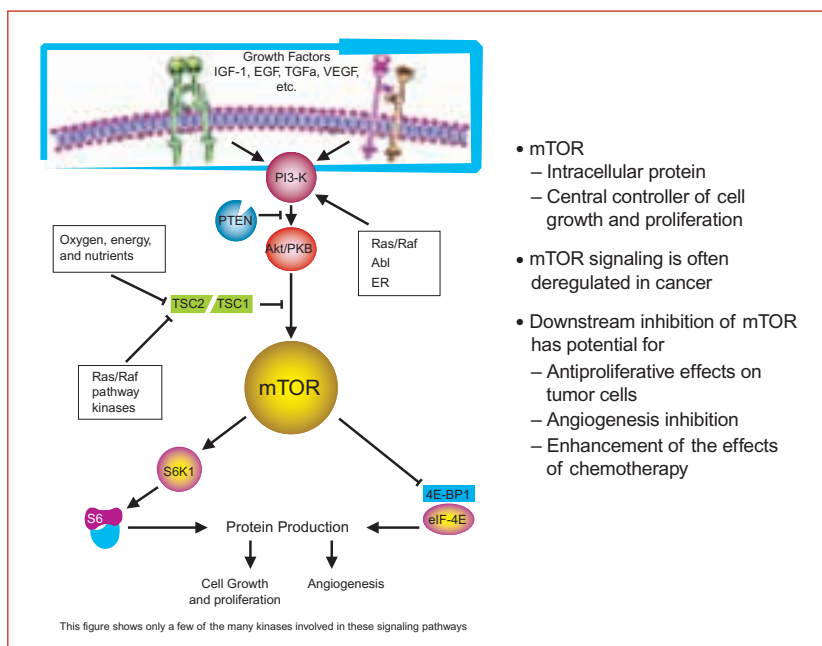
Bevacizumab är ursprungligen en musantikropp, som binder sig till och neutraliserar VEGF. Escudier från Gustave Roussy redovisade vid en plenarsession resultat från AVOREN, en fas III-multicenterstudie (101 center i 18 länder, abstrakt 3), där tidigare obehandlade patienter med generaliserad njurcancer randomiserades till antingen IFN-alfa-2a plus bevacizumab eller IFN-alfa-2a plus placebo. I studiearmarna ingick 327 respektive 322 patienter, och svarsfrekvensen (OR) var 31 procent respektive 13 procent. PFS var 10,2 månader jämfört med 5,4 månader till fördel för aktiv behandling. Det innebär att PFS är nästan lika lång som vid behandling med sunitinib (10,8 månader), vilket redovisades vid förra årets ASCO.

I en efterföljande diskussion av Bukowski kritiserades studien för att inte ha jämfört en ren bevacizumabarm mot en ren interferonarm.

Fas III-studier pågår där man adjutant testar sorafenib mot placebo och andra där sorafenib och sunitinib testas mot placebo, men man räknar med att det kommer att ta fem till tio år innan resultat kan presenteras.

Dr Bukowski såg också framför sig studier med olika kombinationer av småmolekylerna (sorafenib och sunitinib) och bevacizumab men varnade också för ökad toxicitet. Det rapporterades

TILLVÄXTFAKTORER OCH MTOR-SIGNALVÄGAR



- mTOR
 - Intracellular protein
 - Central controller of cell growth and proliferation
- mTOR signaling is often deregulated in cancer
- Downstream inhibition of mTOR has potential for
 - Antiproliferative effects on tumor cells
 - Angiogenesis inhibition
 - Enhancement of the effects of chemotherapy

Figur 2. Tillväxtstimulerande signaler, extra- eller intracellulära, medieras ofta genom mTOR, ett intracellulärt proteinkinaser som reglerar flera viktiga funktioner nödvändiga för celltillväxt, exempelvis transkription, proteinsyntes och cellproliferation. I cancerceller är ofta en eller flera signalvägar störda vilket ger upphov till överproduktion av hormoner, cytokiner, tillväxtfaktorer eller andra signalmolekyler. Hämmning av nedströms signalvägar som involverar mTOR uppvisar flera antitumorala mekanismer.

redan i fas I-studier av kombinationen bevacizumab och sunitinib (abstrakt 5 099). Bukowski poängterade också att mTOR-hämmarna fungerar bäst för högriskpatienterna, och förefaller fungera bäst på icke-klarcellig njurcancer, medan sunitinib och sorafenib fungerar bäst för låg- och intermediäriskpatienterna (abstrakt 5 033).

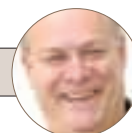
Det förefaller inte som om cancercellerna utvecklar korsresistens mellan de olika tyrosinkinashämmarna, även om tågordningen sorafenib som följs av sunitinib vid behandlingssvikt fungerar något bättre än omvänt. Man har också kombinerat sunitinib med gefitinib i en fas I/II-prövning, med 30 procent total svarsfrekvens och stabil sjukdom hos 42 procent.

Från Dukes universitet (abstrakt 5 039) rapporterades om en fas I-studie med två nya preparat med beteckningarna PTK/ZK, en oral TKI, och everolimus (RAD001), en oral hämmare av mTOR, som i doserna 1 000 mg respektive 5 mg dagligen efter tre månader gav

upphov till 15 procent partiell respons (PR), 62 procent stabil sjukdom (SD) och en mediantid till progression på sex månader.

I en fas II-studie från Huston (abstrakt 5 104) med everolimus erhöles 32 procent PR och 56 procent SD vid metastaserad njurcancer. Två nya perorala hämmare av VEGFR1, -2, -3, axitinib (abstrakt 5 032) och pazopanib (abstrakt 5 031) hade testats i fas II-prövningar på patienter med generaliserad njurcancer som sviktat på TKI-behandling. Studierna uppvisade likartade responssiffror och cirka sex månaders median-PFS.

Enligt ett arbete (abstrakt 5 040) går det lika bra att ge sunitinib som daglig dos om 37,5 mg, som att ge det som det ursprungliga protokollet föreskrev; nämligen 50 mg dagligen i fyra veckor och därefter behandlingsuppehåll i två veckor. Det tycks vara säkert att ge sorafenib eller sunitinib till patienter med hjärnmetastaser av njurcancer, bara man strålbehandlat dem först (abstrakt 5 047).



TAZOCIN 
(piperacillin tazobactam)

Minska risken ... för oväntade problem

**Bredspektrumantibiotikum
+ betalaktamashämmare.**

Indikationer:

Intraabdominella infektioner. Initial behandling av infektioner hos patienter med neutropeni. Barn 2-12 år, inlagda på sjukhus med svåra intraabdominella infektioner. Även godkänd för behandling av svår nosokomial pneumoni. Pulver till injektions- och infusionsvätska, lösning 2 g och 4 g.

För övrig information, se FASS

Ny färg på förpackningen!

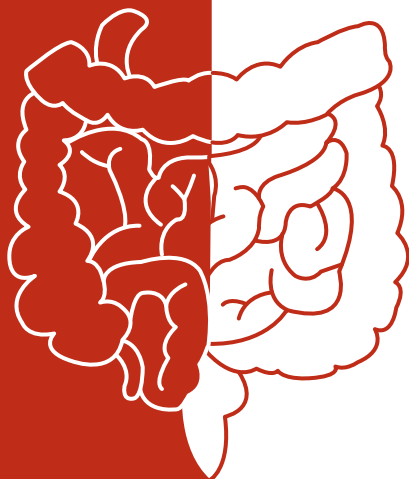
Som ni säkert kommer att upptäcka ändrar vi nu färg på förpackningen och ampullerna.. Det gör vi för att markera att vi gjort vissa förändringar av formuleringen. Dessa förändringar innebär att vi får en förbättrad hållbarhet och kompatibilitet av Tazocin. För fullständig information hänvisas till bipacksedeln i den gröna förpackningen.

Wyeth AB

Dalvägen 12, Box 1822, 171 24 Solna
Tel 08 470 32 00 Fax 08 730 06 66



Wyeth



ASCO Chicago den 1–5 juni 2007
Tema GI Cancer

Genombrott vid systemisk behandling av **HEPATOCELLULÄR CANCER**

Inom magtarmcancerområdet (GI) presenterades flera stora studier av både traditionell och målriktad terapi. Inom kolorektalcancerområdet presenterades en något förbättrad sjukdomsfri överlevnad (DFS) vid perioperativ cytostatikabehandling. En av de största nyheterna inom GI-området var annars positiva resultat vid behandling med kinasinhibitorn sorafenib vid avancerad hepatocellulär cancer, som därmed etablerar sig som den första effektiva systemiska terapin vid levercellscancer.

Konferensens viktigaste studier EPOC och SHARP presenterades under en plenarsession. EORTC 40 983-studien (EPOC; n = 364) har undersökt nyttan med perioperativ cytostatika (FOLFOX4; oxaliplatin, 5-FU/LV) hos patienter med resektabla levermetastaser till följd av kolorektalcancer. Resultaten visar att denna strategi ska erbjudas lämpliga patienter då den leder till cirka 10 procent förbättrad sjukdomsfri överlevnad vid tre år jämfört med enbart kirurgi, utan att öka risken för postoperativ död eller kliniskt signifikant morbiditet (abstrakt LBA 5).

Överlevnadskurvorna för de båda studiearmarna visas i figur 1. I Sverige deltar flera center i den så kallade BOS-studien, en randomiserad fas II-studie som är EORTC:s uppföljningsstudie till EPOC. I BOS-studien jämförs behandling med FOLFOX4 plus EGFR-inhibitorn cetuximab, med eller utan angiogeneshämmaren bevacizumab.

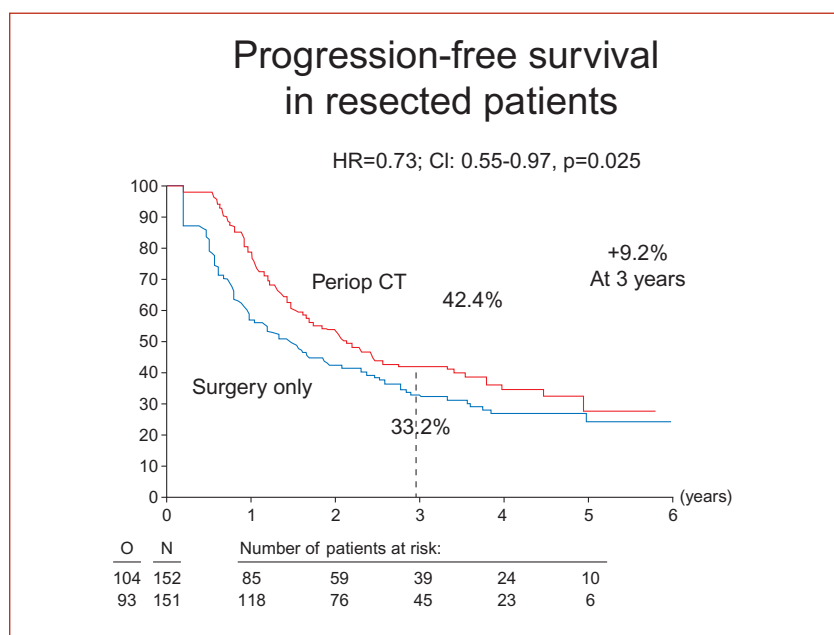
Den mest effektiva och säkra av dessa studiearmar kommer senare att jämföras med enbart FOLFOX4 i en fas III-studie.

NY PROGNOSTISK FAKTOR

Meyers och medarbetare rapporterade om betydelsen av kvoten mellan positiva lymfkörtlar och det totala antalet undersökta lymfkörtlar vid rektalcancer (LN-ratio) i Intergroup 0114-studien (T3–4 och/eller N+ tumörer; n=1 648, abstrakt 4 006). Sammanfattningsvis är denna kvot en mer betydelsefull prognostisk faktor för överlevnad än tidigare utvärderade faktorer såsom antal positiva, negativa och undersökta körtlar.

Framtida studier om adjuvant terapi vid rektalcancer bör stratifiera för LN-kvoten. Aimery de Gramont presenterade uppdaterade data från MOSAIC-studien (abstrakt 4 007), som är en studie som utvärderar nyttan av tillägg av oxaliplatin till 5-FU/LV vid adjuvant be-

SJUKDOMSFRI ÖVERLEVAD EFTER OPERATION



Figur 1. Kurvor för sjukdomsfri överlevnad (DFS) från EPOC-studien för patienter med resektabla levermetastaser av kolorektalcancer som genomgått perioperativ cytostatikabehandling med FOLFOX4 eller direkt leverresektion. DFS vid tre år var cirka 10 procent bättre för interventionsarmen jämfört med kontrollarmen. Efter Nordlinger B et al. EORTC GI Group.

handling av koloncancer, (n=2 246; 40 procent i stadium II).

Den tidigare uppmärksammade vinsten i sjukdomsfri överlevnad vid tre år för samtliga patienter (stadium II och III) som erhöll oxaliplatin tillägget är nu översatt till en beräknad överlevnadsvinst på cirka 5 procent vid sex år för stadium III-patienterna. För stadium II-gruppen (även subgruppen högrisk) förelåg ingen numerisk skillnad i överlevnad mellan de båda behandlingsarmarna, varför tillägget av oxaliplatin till standardbehandlingen 5-FU/LV inte rutinmässigt bör ges till dessa patienter.

Det kvarstod dessutom klinisk betydelsefull neuropatiproblematik i oxaliplatinarmen, vilket ytterligare stärker den senare rekommendationen.

ADJUVANT ÖVERLEVADSEFFEKT

Sargent och O'Connell presenterade intressanta fynd från det stora ACCENT-datasetet (Adjuvant colon cancer end-point; n=20 800; abstrakterna 4 008, 4 009). Under de två första åren förelåg en signifikant förbättrad sjukdomsfri överlevnad för de patienter som erhöll 5-

FU-baserad adjuvantterapi jämfört med patienterna i de obehandlade kontrollarmarna. Detta har lett till en varaktig överlevnadsvinst, det vill säga den adjuvanta terapin fördröjer inte enbart återinsjuknande.

Återfallsfrekvensen var 1,5 procent per år efter fem år varför kontrollbehovet efter denna tidpunkt är begränsat. Överlevnaden efter återfall beror i detta stora material på hur lång tid som gått sedan primäroperationen, lymfkörtelpositivitet, behandling med 5-FU och under vilken period patienten inkluderats i datasetet.

Sålunda hade personer som återinsjuknat lång tid efter operation för stadium II-sjukdom, som inte behandlats med 5-FU och som behandlats under 1980–95 klart bättre prognos än patienter som inte uppfyllde dessa kriterier. Dessa faktorer bör beaktas vid designen av studier av palliativ behandling.

CIRKULERANDE TUMÖRCELLER

Enligt preliminära resultat från en stor, prospektiv studie av Cohen och medarbetare, (abstrakt 4 010) är förekomst av

cirkulerande tumörceller vid start av och under palliativ cytostatikaterapi vid metastaserande kolorektalcancer en oberoende prognostisk faktor för överlevnad och terapisvar.

Denna faktor kommer med stor sannolikhet att få stor betydelse framöver vid terapiutvärdering och som en stratifieringsfaktor vid designen av kliniska studier. Betydelsen av funktionsklass 2 för överlevnad i studier av nya kombinationer av cytostatika vid palliativ behandling vid kolorektalcancer belystes i abstrakt 4 011 (n=6 300). Gruppen med funktionsklass 2 utgör oftast mindre än 10 procent av det totala antalet inkluderade patienter, och som väntat har de en sämre medianöverlevnad än personer med funktionsklass 0/1.

Dock är den relativa vinsten för dem som erhållit experimentell behandling lika stor som för klass 0/1-patienter, framför allt om de nya preparaten kombinerats med 5-FU i infusion i stället för som bolusdosering. Kombinationsbehandlingar med 5-FU som bolusdosering har varit kopplade till ökad GI-toxicitet bland personer med nedsatt funktionsklass.

Punt och medarbetare presenterade resultaten från den viktiga CAIRO-studien (n=804) där sekventiell behandling jämfördes med kombinationsterapi vid avancerad kolorektalcancer (abstrakt 4 012). I arm A startade patienterna med capecitabin (Cap) som förstalinjesbehandling, följt av irinotekan (Iri) och till sist CapOx (Ox=oxaliplatin).

I studiearm B startade patienterna direkt med kombinationsbehandlingen CapIri följt av CapOx. Medianöverlevnaden för de bägge armarna var likvärdig (16,3 jämfört med 17,7 månader). Någon skillnad i grad 3/4-biverkningar, inkluderande diarré, noterades inte mellan de båda studiearmarna under den sammanlagda studieperioden. Start med enbart capecitabin kan alltså övervägas i selekterade fall utan att överlevnaden nödvändigtvis försämras.

TRIPLETTBEHANDLING

Den viktiga CRYSTAL-studien (n=1 217), där tillägget av cetuximab till FOLFIRI utvärderades vid primärbehandling av avancerad kolorektalcancer, uppnådde målet att påvisa en skillnad i progressionsfri överlevnad (PFS). Skill-

naden mellan studiearmarna var cirka en månad. Det noterades också en skillnad i respons på cirka 10 procent, till fördel för tripplettbehandlingen (abstrakt 4 000). CRYSTAL är den först rapporterade studien om tilläggsvärdet av cetuximab till förstalinjes kombinationscytostatika vid kolorektalcancer.

Denna tripplettbehandling kan eventuellt övervägas i situationer där maximal tumörkrympande effekt eftersträvas, till exempel inför försök till resektion av levermetastaser. Dock saknas i dag data om detta är mer effektivt än tillägget av bevacizumab eller om kombinationen av de tre aktiva cytostatika vid sjukdomen (FOLFOXIRI, se nedan) är att föredra.

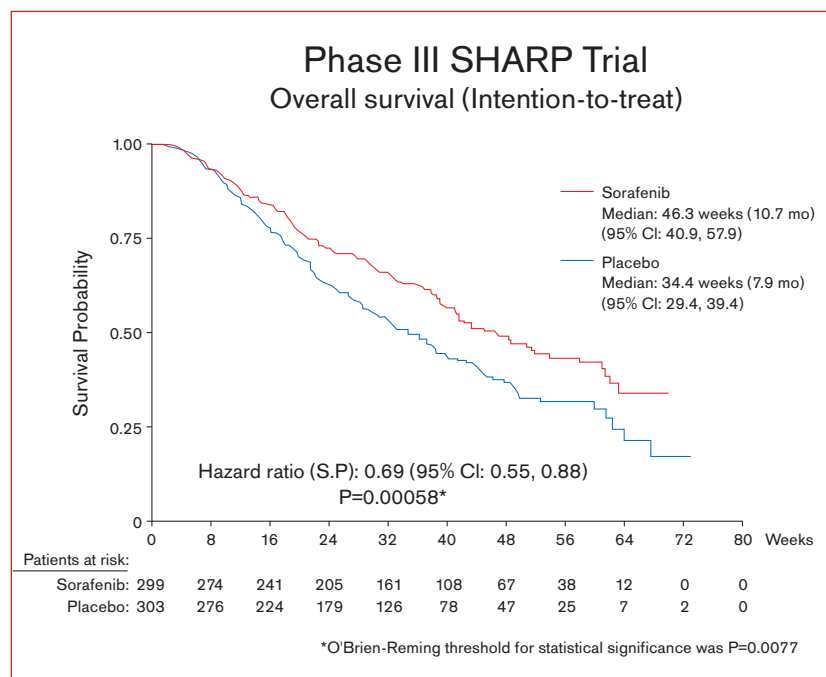
Slutligen presenterades resultaten av OPTIMOX2-studien (n=202) vid avancerad kolorektalcancer där sex cykler av FOLFOX7 med och utan underhållsbehandling med 5-FU i infusion till progress motsvarande utgångsläget för tumörömfattningen testades, varpå FOLFOX i bägge studiearmarna återinsattes. Studiestorleken tillåter inte några säkra slutsatser om skillnader i överlevnad mellan armarna, men trenden var att den var sämre bland de patienter som fick behandlingsfrihet efter enbart tolv veckors behandling med FOLFOX7 jämfört med dem som erhöll underhållsbehandling med 5-FU/LV (abstrakt 4 013). XELOX och FOLFOX

Resultat presenterades från två stora kontrollerade studier som jämfört XELOX (XEL=capecitabin) med FOLFOX vid primärbehandling av avancerad kolorektalcancer (abstrakter 4 029, 4 030). Resultaten visar att de båda kombinationerna är likvärdiga med avseende på effekt och biverkningar. Också vid andralinjesbehandling är kombinationerna ekvivalenta (abstrakt 4 031).

En uppdatering av den multinationella studien (NO16966), som värderat nyttan av tillägget av bevacizumab till XELOX/FOLFOX, slutrapporterades vid mötet (abstrakt 4 028).

Som tidigare framkommit förelåg en begränsad fördel för den experimentella armen avseende progressionsfri överlevnad (PFS: 9,4 jämfört med 8 månader), som dock inte resulterade i en säkerställd överlevnadsvinst (OS: 21,3 jämfört med 19,9 månader).

TOTAL ÖVERLEVAD FAS III-STUDIEN SHARP



Figur 2. Överlevnadskurvor för patienter med avancerad levercellscancer som behandlats med sorafenib eller placebo. Skillnaden i medianöverlevnad var cirka tre månader. Efter Llovet JM et al. SHARP Investigators Study Group.

I nuläget finns sålunda begränsat stöd för att kombinera bevacizumab med Oxkombinationer vid primärbehandling av avancerad kolorektalcancer.

BRA RESPONS VID FOLFOXIRI

Resultaten av den italienska studien, som jämfört tripplettbehandlingen FOLFOXIRI (abstrakt 4 026) med FOLFIRI (n=244) uppdaterades också vid årets möte. De patienter som erhöll tripplettbehandlingen uppvisade en förlängd medianöverlevnad (24 jämfört med 14 månader) och fler responser (hela 60 procent) jämfört med kontrollarmen.

Min bedömning är att FOLFOXIRI bör övervägas i situationer där en maximal tumörkrympande effekt är önskvärd, till exempel inför kirurgi av levermetastaser. Om FOLFOXIRI är bättre än tillägget av bevacizumab eller cetuximab till exempelvis FOLFOX i dessa situationer behöver dock utvärderas inom ramen för framtida studier.

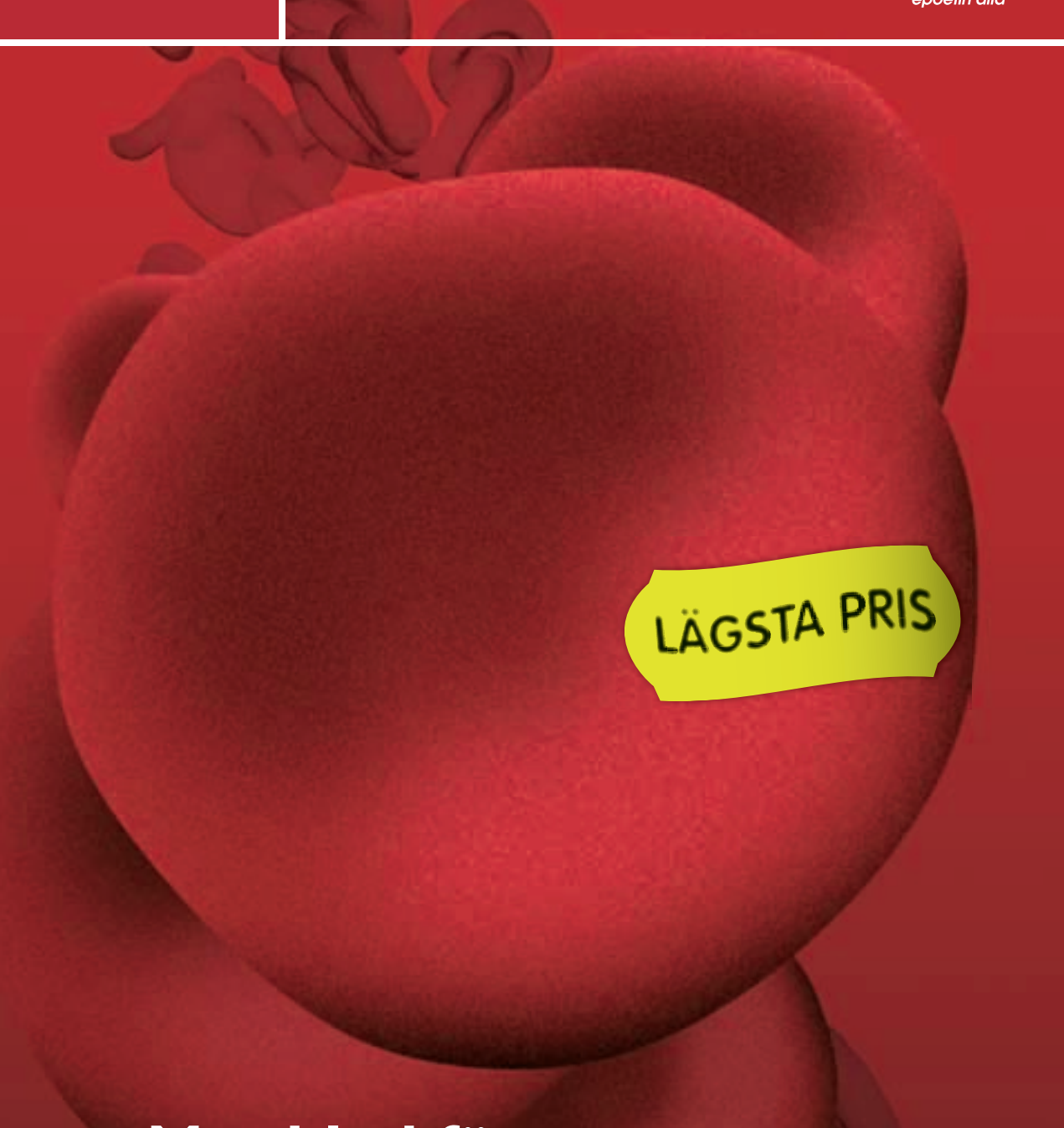
Resultaten för BICC-C-studien vid avancerad kolorektalcancer uppdaterades även och under period två, då bevacizumab lades till behandling med FOLFIRI

respektive mIFL (irinotekan plus bolus 5-FU), noterades att den förra kombinationen (infusion 5-FU) resulterade i förlängd medianöverlevnad jämfört med den senare (bolus 5-FU) (mOS: icke uppnådd jämfört med 19 mån). Det amerikanska mIFL-schemat bör fortsättningsvis inte användas då det är underlägset infusionsscheman och är förknippat med uttalad GI-toxicitet (abstrakt 4 027).

BRITE-STUDIEN HOPPINGIVANDE

Avslutningsvis redovisades en hypotesgenererande analys av fas IV-studien BRiTE (n=1 953), där bevacizumab adderades till ett flertal olika förstalinjes cytostatikaregimer vid avancerad kolorektalcancer. Studieupplägget tillät att bevacizumab också fick användas vid andralinjesterapi.

Resultaten antyder att långtidsöverlevnad för de patienter som erhöll bevacizumab också som andralinjesterapi var bättre än bland dem som inte erhöll tillägget. Självfallet måste denna hypotes testas i en prospektiv, kontrollerad studie, då den observerade skillnaden eventuellt kan bero på selektionsmekanismer. En bekräftande studie med denna

**LÄGSTA PRIS**

Mer blod för pengarna

Med Eprex[®] 10 000, 20 000 och 40 000 IU minskar kostnaden för epoetinbehandling med mellan 20 och 35 procent i jämförelse med andra epoetiner i motsvarande dos.¹ Med Eprex[®] får ni därför högre blodvärde per krona, eller mer blod för pengarna. Dosera anemibehandlingen efter vikt¹ så blir den såväl kostnadseffektiv som individanpassad och du når fler patienter med canceranemi.²

1. www.fass.se, 2. Ludwig H et al. European Journal of Cancer, 2004;40 (15):2293-2306

frågeställning kommer att initieras under detta år (iBET-studien). Medianöverlevnaden på cirka 25 månader i BRiTE-registret är dock glädjande (abstrakt 4 036).

Två intressanta, svenska postrar kunde också beskådas på årets ASCO. Göran Carlsson och medarbetare redogjorde för utfallet av adjuvant terapi med 5-FU/LV vid koloncancer utifrån tidpunkt för start (n= 34). I denna serie kunde författarna inte påvisa en försämrade effekt bland de patienter som startat senare än sex till åtta veckor och upp till tolv veckor efter operation jämfört med dem som startat senast sex veckor efter det kirurgiska ingreppet (abstrakt 4 056).

Katarina Öhring och kolleger beskrev den prognostiska betydelsen av förlusten av proteinerna MSI och MSH2, som leder till mikrosatellitinstabilitet, från en kohort om cirka 1 000 patienter med sporadisk koloncancer. Faktorn kunde i denna serie inte förutsäga utfallet av adjuvant terapi med 5-FU (abstrakt 4 126).

EFFEKTIV LINDRING

En av konferensens absolut största nyheter var resultaten från fas III-studien som testat multikinasinhibitorn sorafenib mot placebo hos patienter med avancerad levercellscancer utan allvarlig leversvikt (Child-Pugh A) (LBA 1). Medianöverlevnaden för patienterna i behandlingsarmen var cirka tre månader längre än i placeboarmen (figur 2). En viss ökning av grad 3-4-diarré (11 jämfört med 2 procent) och hand-fotsyndrom (8 jämfört med 1 procent) noterades i sorafenibgruppen jämfört med kontrollarmen.

Dessa resultat kommer med stor sannolikhet att få stor klinisk betydelse, då

det tidigare inte funnits någon effektiv systemisk terapi vid denna sjukdomsform.

Två viktiga fas III-studier som undersökt effekten av tillägg med bevacizumab (CALGB 80303; n=602) respektive cetuximab (SWOG SO202; n=766) till gemcitabin vid avancerad pankreascancer (abstrakt 4 508, LBA4509) visade negativa resultat. Dessvärre kan vi också efter detta ASCO-möte konstatera att vi inte nått längre i behandlingen av denna svåra cancerform.

Resultaten från den franska studien om värdet av perioperativ cisplatinbaserad cytostatika vid adenokarcinom i ventrikeln eller nedre esofagus var dock glädjande (n=224). Denna studie bekräftar fynden från den engelska MAGIC-studien (ASCO 2006) och visade att tillägget av cytostatika förbättrar långtidsöverlevnaden med cirka 14 procent jämfört med enbart kirurgi.

Positiva resultat kom också fram i den noggranna metaanalys om effekten av preoperativa cytostatika vid esofaguscancer, som Thirion och kolleger redogjorde för. Det finns en bevisad överlevnadsvinst (cirka 5 procent) och en ökad frekvens av kurativa resektioner bland de patienter som genomgått preoperativ cytostatika jämfört med dem som enbart opererats (abstrakt 4 512).

Stahl och medarbetare kunde dessutom rapportera ytterligare belägg för att preoperativ behandling med kombinationen kemoradioterapi kan vara mer effektiv än enbart cytostatika vid lokalt avancerad esofaguscancer (abstrakt 4 511).

Hanna Carstens presenterade resultaten från den skandinaviska studien vid resektabel esofaguscancer där deltagande patienter lottades till antingen kirurgi

eller definitiv radiokemoterapi (n=91). Långtidsöverlevnaden för de bägge grupperna är inte säkert åtskilda. Viktiga data beträffande eventuella skillnader i lokal sjukdomskontroll och livskvalitet saknas ännu. De senare faktorerna är betydelsefulla komponenter för helhetsbedömningen av resultaten i denna studie (abstrakt 4 530).

KOMBINATION VID PANKREASCANCER

De första resultaten från den franska ACCORD 11-studien, som jämfört FOLFIRINOX med gemcitabin vid avancerad pankreascancer (n=88), beskrevs av Ychou och kolleger (abstrakt 4 516). Denna randomiserade fas II-studie antyder en klart bättre aktivitet av trippelbehandlingen än för singelterapi med gemcitabin. Studien kommer att utökas till en fas III-studie.

Min bedömning är att FOLFIRINOX-kombinationen kan komma att få betydelse vid till exempel tumörkrympande terapi inför resektionsförsök för patienter med "borderline"-resektabla pankreastumörer, då enbart gemcitabinbehandling sällan har denna effekt.

Förhoppningsvis ger denna sammanfattning en god bild av de viktigaste resultaten inom GI-onkologin från årets ASCO-möte. Sedan några år har vi förmånen att 28 dagar efter årsmötet kunna se samtliga muntliga presentationer och postrar via ASCO:s hemsida (www.asco.org, under virtual meetings). Passa på och gå in där och botanisera ytterligare bland de utmärkta föredragen.

PEHR LIND, DOCENT, ÖVERLÄKARE, ONKOLOGKLINIKEN, SÖDERSJUKHUSET



Gå även in under virtual meetings på ASCO:s hemsida www.asco.org och botanisera bland de övriga föredragen.

Angiogeneshämning

Gör första linjen längre



- ✓ Vid metastaserad kolorektalcancer*
- ✓ Vid metastaserad bröstcancer*
- ✓ Nu även godkänt vid icke-småcellig lungcancer*

AVASTIN[®]
 bevacizumab
 Turn down angiogenesis

Avastin[®] (bevacizumab) är en monoklonal antikropp till VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor).

***Indikationer:** I kombination med intravenöst 5-fluorouracil/folinsyra eller intravenöst 5-fluorouracil/folinsyra/irinotekan som första linjens behandling av patienter med metastaserad kolorektalcancer.

I kombination med paklitaxel som första linjens behandling av patienter med metastaserad bröstcancer.

I tillägg till platina-baserad kemoterapi, är indicerat som första linjens behandling av patienter med inoperabel avancerad, metastaserad eller recidiverad icke-småcellig lungcancer undantaget histologi som domineras av skivepitelcancer. **Beredningsform och styrka:** Koncentrat till infusionsvätska, lösning 25 mg/ml.

Dosering: 5, 7,5, 10 eller 15 mg/kg kroppsvikt givet som en intravenös infusion varannan eller var tredje vecka beroende på indikation. Behandling pågår till progression av den underliggande sjukdomen. Avastin är kontraindicerat vid CNS-metastaser och graviditet. För ytterligare information: www.fass.se

ASCO Chicago den 1–5 juni 2007
Tema Bröstcancer

Hjärttoxicitet i fokus inom **BRÖSTCANCERBEHANDLING**

Inga riktigt stora nyheter presenterades på bröstcancerområdet på ASCO-konferensen i år. En viss besvikelse smög sig till och med in över att resultaten av förra årets stora nyhet, kombinationen av lapatinib och capecitabin vid spridd bröstcancer, inte blev bättre efter längre uppföljning. Härligt var det att lyssna på den entusiasmerande Edith Perez när hon presenterade de solida resultaten av uppföljningen av de två amerikanska adjuvanta trastuzumabstudierna.

Oron för hjärttoxicitet av nyare droger som trastuzumab och lapatinib är stor. Rädslan är nog större i USA än i Europa – efterdyningarna av Vioxx-historien lever kvar. Hjärtmonitoreringen i studierna med trastuzumab och lapatinib är framsynt nog mycket noggrann. En strålande föreläsning hölls av en kardiolog från Stanford, Sharon Hunt, som varnade för långtidsbiverkningar av nya droger, speciellt i kombination med antracykliner.

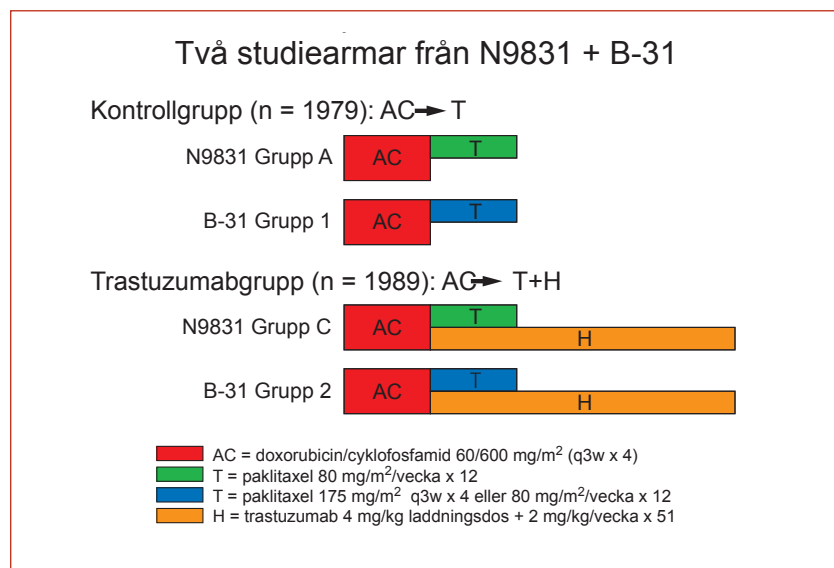
Edith Perez, Jacksonville, USA presenterade på ASCO för två år sedan under åhörarnas jubel de första resultaten av de kombinerade amerikanska trastuzumabstudierna (NSABP B-31 och NCCTG N9831). Hon var nu tillbaka med en uppdaterad analys (abstrakt 512). Medianuppföljning för de 3 968 patienterna som ingår är nu 2,9 år. Sammanlagt 619 händelser och 258 dödsfall är rapporterade. Designen av den sammanslagna analysen redovisas i figur 1.

Primärt studiemått i studien är sjukdomsfri överlevnad (DFS). Resultaten grumlans något av att 20,9 procent av pa-

tienterna från kontrollgruppen fick påbörja trastuzumab-behandling i ett senare skede. Tillägget av trastuzumab leder i studien till en sänkning av återfallsrisken med 52 procent och sänker dödligheten med 35 procent. Detta trots att 21 procent i kontrollgruppen har fått trastuzumab (figur 2). Detta är onekligen siffror att glädjas åt!

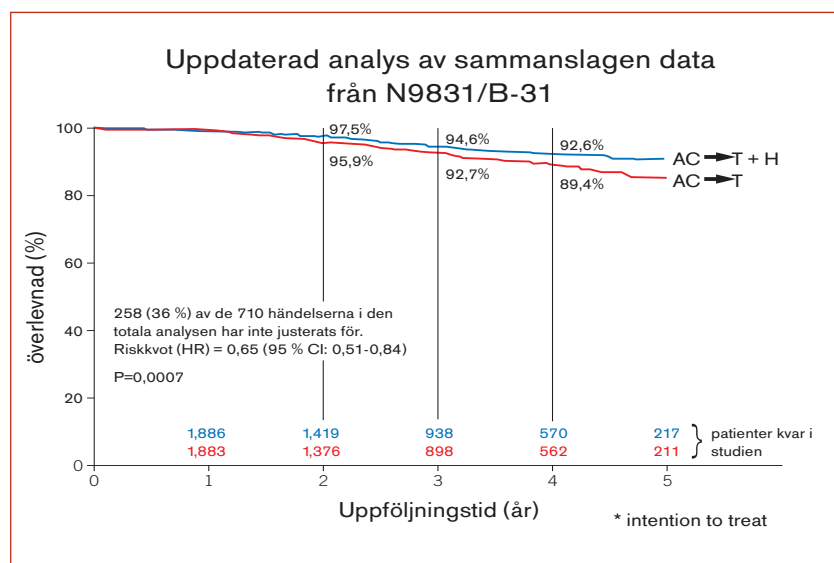
En uppdatering av hjärttoxicitet efter fem års medianuppföljning i NSABPB31 presenterades av Ok P Rastogi, Pittsburgh, USA (abstrakt LBA 513). Krav för initierande av trastuzumab-behandling i studien var att vänster kammars

SAMMANSLAGEN ANALYS AV ADJUVANTA STUDIER AV HER2-POSITIV BRÖSTCANCER



Figur 1. Resultat från kombinationsanalysen av de två adjuvanta trastuzumabstudierna Två studiearmar från N9831 + B-31. Efter Perez EA et al.

TOTAL ÖVERLEVNAD*



Figur 2. Signifikant förbättrad överlevnad med herceptin. Uppdaterad analys av sammanslagen data från N9831/B-31. Efter Perez EA et al.

ejektionsfraktion (EF) var normal, att EF inte sjunkit mer än 15 procent under antracyclinbehandlingen och att patienten inte hade några hjärtsymtom.

Hjärthändelser definierades i studien som död av hjärtåkomma, dyspné vid vila eller lätt ansträngning (NYHA klass III eller IV), eller som sänkning av EF >10 procent till under 55 procent eller sänkning av EF > 5 procent till under normalvärdet 50 procent.

Den kumulativa incidensen av hjärthändelser var i stort sett oförändrad jäm-

fört med tidigare tvåårsuppföljning: 3,8 procent för de trastuzumab-behandlade och 0,9 procent för dem som bara fått kemoterapi. Man fann en signifikant sänkning av EF vid tre och sex månader efter avslutad trastuzumab-behandling men nästan ingen påverkan efter 18 månader. De patienter som utvecklat hjärtbiverkningar hämtar sig i de flesta fallen bra.

KOMBINATION OCH HJÄRTTOXICITET

A M Storniolo har undersökt om kombinationen lapatinib (L) och trastuzumab

(T) leder till ökad hjärttoxicitet vid behandling av spridd bröstcancer (abstrakt 514). Fyra små metastasstudier på sammanlagt 393 patienter utgjorde grunden för hjärtanalysen. Hjärthändelser definierades som symptom motsvarande CTC (Common toxicity criteria) grad III och IV eller asymtomatisk sänkning av EF mer än 20 procent under normalvärdet. Två patienter utvecklade symptomatisk sänkning av EF, en av dessa hade bara fått L. Tio patienter fick asymtomatisk sänkning av EF. Nästan alla som fick hjärtbiverkan hade fått antracyclinbehandling tidigare (11 av 12). Sju hade fått både antracyclin och trastuzumab. Slutsatsen blev att en kombination av trastuzumab och lapatinib sannolikt inte ökar risken för hjärthändelser men att fortsatt monitorering av EF bör ske när nya studier görs med dessa substanser.

Kardiologen Sharon Hunt (abstrakter 512, 514) skrämdde onkologerna med sin beskrivning av risken för ökad hjärttoxicitet. Att dö på grund av hjärtsvikt är förfärligt och inget säger att det är bättre än att dö i cancer, vilket sannolikt inte alla onkologer förstår. Ersätter vi cancerdöden med hjärtdöd har vi inte gjort någon nytta. Fem procent av alla hjärttransplantationer i USA utförs på grund av antracyclininducerad kardiomyopati. Det motsvarar 125 patienter per år. En sänkning av hjärtfunktionen kan komma smygande, sent efter avslutad behandling för cancer. En kvarstående lätt sänkning kan snabbt bli betydligt sämre om andra komplikationer tillstöter som högt blodtryck, anemi, kärlkramp och supraventrikulära takykardier.

NYTTA OAVSETT ER-STATUS

F Andre, Houston, USA demonstrerade kliniskt betydelsefull information om ER-positiva tumörers känslighet för docetaxel (abstrakt 537). Han hade lagt ihop data från de adjuvanta docetaxelstudierna PACS 01 och BCIRG 001 för bedömning av ER-status och känslighet för docetaxel (tabell 1). Sammanlagt 3 490 patienter ingick i studierna och hälften hade fått docetaxel (n=1 672) och det var på dessa analysen gjordes. Resultaten var entydiga: även de ER-positiva patienterna hade nytta av docetaxelbehandlingen. Det gällde också om man delade upp de ER-positiva tumörerna i svag, intermediär och stark ER-positivitet.

ER-POSITIVA TUMÖRERS KÄNSLIGHET FÖR DOCETAXEL

	DFS HR (95 % CI)	DFS HR (95 % CI)	Fem år absolut nytta	Fem år absolut nytta
	Docetaxel/0 D ER–	Docetaxel/0 D ER+	Docetaxel/0 D ER–	Docetaxel/0 D ER+
Poolad analys	0,69 (0,54-0,87)	0,79 (0,66-0,93) 1	1 %	5 %
BCIRG 001	0,68 (0,48-0,98)	0,69 (0,53-0,89)	8 %	7 %
PACS 01	0,72 (0,52-0,98)	0,88 (0,70-1,11)	13 %	3 %

Tabell 1. Sammanlagt 3 490 patienter ingick i de tre studierna. Hälften hade fått docetaxel (n=1 672) och det var på dessa analysen gjordes. Resultaten var entydiga: även de ER-positiva patienterna hade nytta av docetaxelbehandlingen.

J A Sparano, Boston, USA presenterade den adjuvanta Intergroupstudien E1199, en fyrramad fas III-prövning där doxorubicin/cyklofosfamid följs av docetaxel (D) eller paklitaxel (P) med tre eller en veckas intervall. Syftet med studien var att undersöka vilken av taxanerna som är att föredra och vilket doseringsintervall som är det bästa. Totalt 5 052 kvinnor med lymfkörtelpositiv eller högrisk lymfkörtelnegativ bröstcancer ingick. Av dessa var 98 procent evaluerbara.

Mediantiden för uppföljning var 68 månader. Primärt studiemått var DFS. Primär jämförelse baserades på skillnaden mellan paklitaxel och docetaxel respektive tre veckors regim jämfört med en vecka. Sekundär jämförelse var standardarmen paklitaxel var tredje vecka, mot de andra experimentella armarna.

Docetaxel förbättrade inte DFS jämfört med paklitaxel. Behandling veckovis jämfört med tre veckor förbättrade inte heller DFS. Veckovis paklitaxel och tre veckors docetaxel var associerade med förlängd DFS med en cirka 25-procentig reduktion av riskkvoten för återfall. Veckovis paklitaxel var associerad till ökad totalöverlevnad (OS) med 30 procent reduktion av riskkvoten för död. Allvarlig neutropen feber var vanligast i D3-armen och P1-armen var förenad med ökad risk för neurotoxicitet.

TRASTUZUMAB SYNKRONT

NOAH-studien presenterades av L Gianni, Milano, Italien (abstrakt 532). Den syftade till att undersöka om man kan ge trastuzumab synkront med doxorubicin vid neoadjuvant behandling av HER2-positiv bröstcancer. Kombinationsbehandling av tre kurer trastuzumab (T) och doxorubicin/paklitaxel (AP) följt av fyra kurer TP, därefter fyra kurer CMF (cyklofosfamid, metotrexat, fluorouracil) plus T var en effektiv och tolerabel neoadjuvant behandling för HER2-positiv bröstcancer. Kompletta patologiska remission uppnåddes i så många som 43 procent av fallen. Ingen hjärttoxicitet iaktogs trots den samtidiga behandlingen med antracyklin och trastuzumab.

I den randomiserade placebokontrollerade studien MA-17, med förlängd hormonbehandling med letrozol jämfört med placebo, har man analyserat andra orsaker till död än bröstcancer i relation till elva olika faktorer: behandling, ålder, menopausal status, längd av tamoxifenbehandling, radioterapi, benfrakturer, osteoporos, hjärtsjukdom, ER-status, lymfkörtelmetastasering och adjuvant kemoterapi (abstrakt 540).

Kvinnor med kardiovaskulär sjukdom avled i högre utsträckning av annan sjukdom än cancer (p=0,02). Kvinnor med osteoporos avled oftare av andra maligniteter (p=0,03). Genesen till detta fenomen är oklart. Kvinnor med lymfkörtelpositiv bröstcancer hade sämst prognos (p<0,001). De äldre kvinnorna hade kortare överlevnad och avled i större utsträckning av både andra sjukdomar, bröstcancer och andra maligniteter.

Kvinnor med kardiovaskulär sjukdom avled i högre utsträckning av annan sjukdom än cancer (p=0,02). Kvinnor med osteoporos avled oftare av andra maligniteter (p=0,03). Genesen till detta fenomen är oklart. Kvinnor med lymfkörtelpositiv bröstcancer hade sämst prognos (p<0,001). De äldre kvinnorna hade kortare överlevnad och avled i större utsträckning av både andra sjukdomar, bröstcancer och andra maligniteter.

KORTARE STRÅLREGIMER

De första resultaten av två stora engelska adjuvanta radioterapistudier kan leda till

att man kan spara resurser på hårt ansträngda strålbehandlingsavdelningar. I START-studierna har hypofraktionerad strålbehandling (färre fraktioner och högre engångsdos) givits adjuvant efter bröstbevarande kirurgi. Målet med studierna är att bedöma lokoregional återfallsrisk, sena vävnadstoxiska effekter och livskvalitet. Det kosmetiska resultatet av strålbehandling var signifikant bättre för 3 Gy gånger 13 jämfört med konventionell strålbehandling 2 Gy gånger 25 (HR=0,69) med en absolut skillnad på 10,8 procent.

Både läkare och patient gjorde samma bedömning (START A). I START B var den tidsmässigt kortare behandlingen på 40 Gy associerad med lägre lokoregional recidivrisk (HR=0,79). I absoluta tal var dock skillnaden minimal: 0,6 procent. Det var få allvarliga biverkningar i studierna och de som fanns fördelade sig jämnt.

Trots de övertygande resultaten tror många att det kan bli svårt att införa hypofraktionering i USA. Standardbehandlingen på 2 Gy gånger 25 är så väldokumenterad och säker och hypofraktionering kan medföra risk för ännu inte kända långtidsbiverkningar.

I Stockholm är det numera standard att ge hypofraktionering vid behandling av höger bröst 2,66 Gy gånger 16 baserat på den tidigare publicerade kanadensiska studien (Whelan). Strålbehandlingsresurserna är begränsade runt om i världen och ur den synpunkten är det mycket lockande att korta ner behandlingstiden för denna stora patientgrupp.

ELISABET LIDBRINK, ÖVERLÄKARE, RADIUMHEMMET, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET



MabThera underhållsbehandling ökar den progressionsfria överlevnaden med mer än tre år hos patienter med follikulära lymfom*.

* van Oers et al; Blood on line, ePub ahead of print, July 27, 2006.

**FÖR ATT HON
VILL VARA MED
NÄR HAN SPELAR
I LANDSLAGET**

Ny behandlingsindikation

Underhållsbehandling av patienter med relapserande/refraktära follikulära lymfom som svarat på induktionsbehandling med kemoterapi med eller utan MabThera.

Godkända indikationer: Behandling av patienter med CD20-positiva diffusa storcelliga B-cellslymfom i kombination med CHOP. Behandling av tidigare obehandlade patienter med stadium III-IV follikulära lymfom. Underhållsbehandling av patienter med relapserande/refraktära follikulära lymfom som svarat på induktionsbehandling med kemoterapi med eller utan MabThera. Behandling av patienter med stadium III-IV follikulära lymfom som är kemoterapieresistenta eller har minst sitt andra recidiv efter kemoterapi.

Förpackningar: MabThera koncentrat till infusionsvätska 10mg/ml (100 mg) 2 x 10 ml injektionsflaska, koncentrat till infusionsvätska 10 mg/ml (500 mg) 50 ml injektionsflaska. För fullständig information se www.fass.se



MABTHERA®
R I T U X I M A B
REBUILDING LIVES

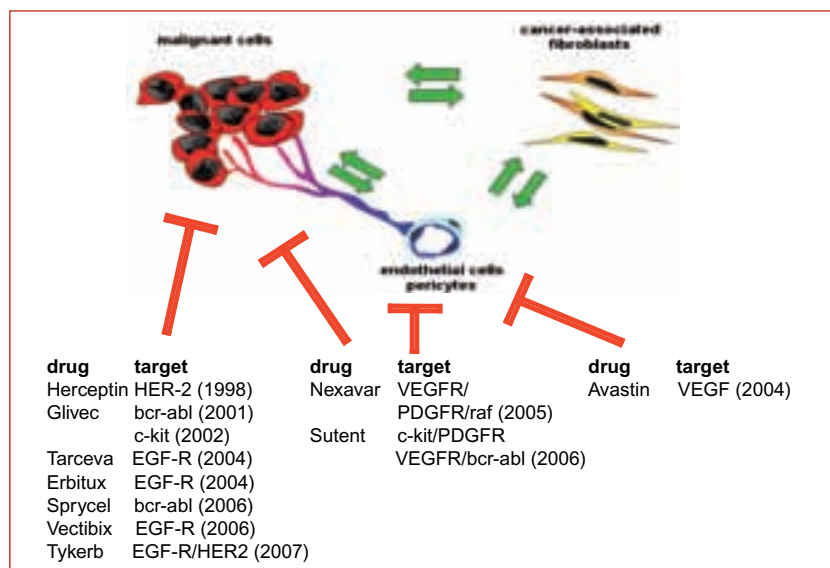
Roche AB • Box 47327 • 100 74 Stockholm • Tel 08-7261200

ASCO Chicago den 1–5 juni 2007
Tema Tyrosinkinashämmare

TYROSINKINASHÄMMARE tryggt väletablerade

Tyrosinkinashämmare börjar alltmer likna etablerade medelålders forskare; de är kända och uppmärksammade, fungerar hyfsat men sällan anmärkningsvärt och börjar få knappt om tid för att visa att de inte har framtiden bakom sig. En ny indikation är på väg efter överlevnadseffekter av behandling av levercancer med sorafenib. Kolorektalcancer tycks, liksom lungcancer, kunna delas upp i undergrupper med känslighet eller resistens för EGF-receptorhämmare. Nytt hopp knyts till substanser riktade mot nya targets som IGF1-receptorn c-Met och den angiogena receptorn Tie-2. Vidare vidgas målspektrumet mot proteiner med prometastatisk effekt, som c-Met, FAK och c-src.

TYROSINKINASHÄMMARE INDELADE EFTER MÅLCELL



Figur 1. Tyrosinkinashämmarna indelade efter vilken celltyp i tumören som de verkar på. Fortfarande dominerar de substanser som verkar på de maligna cellerna.

TYROSINKINASHÄMMARE INDELADE EFTER MÅLPROTEIN

SUBSTANS	ANTIKROPP/SMÅMOLEKYL	MÅL-PROTEIN(MÅLCELL)	FÖRSTA INDIKATION
trastuzumab (Herceptin)	antikropp	HER-2 (tumörepitel)	HER-2+ bröstcancer
imatinib (Glivec/Gleevec)	småmolekyl	bcr-abl(leukemiceller) c-kit(tumörepitel)	KML GIST
erlotinib (Tarceva)	småmolekyl	EGFR(tumörepitel)	kemoresistent lungcancer
cetuximab (Erbix)	antikropp	EGFR (tumörepitel)	kemoresistent kolorektalcancer
bevacizumab (Avastin)	antikropp	VEGF (endotelceller)	kolorektalcancer
sorafenib (Nexavar)	småmolekyl	VEGFR (endotelceller) PDGFR (pericyter) c-raf(?) (tumörepitel ??)	njurcancer
sunitinib (Sutent)	småmolekyl	VEGFR (endotelceller) PDGFR (pericyter) c-kit(tumörepitel)	imatinibresistent GIST njurcancer
panitumumab (Vectibix)	antikropp	EGFR	kemoresistent kolorektalcancer
dasatinib (Sprycel)	småmolekyl	bcr-abl (leukemiceller)	imatinibresistent KML
lapatinib (Tykerb)	småmolekyl	EGFR/HER2(tumörepitel)	trastuzumabresistent bröstcancer

Tabell 1. Tio läkemedel, som verkar genom att direkt eller indirekt blockera signalering genom tyrosinkinaser, var godkända av den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA vid tidpunkten för ASCO 2007.

De senaste åren har en rad tyrosinkinashämmare etablerats som nya cancerläkemedel. Vid tidpunkten för ASCO 2007 var tio olika läkemedel godkända av den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA. Alla verkar genom att direkt eller indirekt blockera signalering genom tyrosinkinaser. Som framgår av tabell 1 skiljer de sig åt med avseende på målprotein. Bland de cirka 100 tyrosinkinaser är nu en dryg handfull validerade som "drug targets".

Vid sidan om skillnader i målproteiner kan de olika inhibitorerna också delas in i olika grupper beroende på vilken celltyp i tumören som de verkar på (figur 1). Fortfarande dominerar de substanser som verkar på de maligna cellerna, men det kan också noteras att flera av nykomlingarna – bevacizumab, sunitinib och sorafenib – verkar genom att blockera signalering i celler som ingår i tumörstromat, som endotelceller och pericyter.

En tredje uppdelning följer deras biokemiska verkningsmekanism (figurerna 2 och 3), där de två huvudgrupperna är de substanser som verkar på cellens utsida – hittills i samtliga fall antikroppar – el-

TYROSINKINASHÄMMARE SOM VERKAR EXTRACELLULÄRT

Allmänna egenskaper

- makromolekyler – antikroppar eller receptorfragment – intravenös
- riktade mot ligand eller receptor
- verkar enbart på cellens utsida
- hög specificitet

Exempel

<i>Substans</i>	<i>Målprotein</i>	<i>Målcell</i>	<i>Inhibitorisk mekanism</i>
trastuzumab	HER-2	tumörepitel	receptor internalisering
bevacizumab	VEGF	endotel cell	inhibitorisk bindning till ligand
cetuximab	EGFR	tumörepitel	inhibitorisk bindning till receptor

Figur 2. Tyrosinkinashämmare som verkar på cellens utsida – hittills i samtliga fall antikroppar

ler de småmolekyler som direkt binder till tyrosinkinaseras ATP-bindande yta.

I den förra kategorin finns exempel på antikroppar riktade antingen mot receptorn eller den tillväxtfaktor som binder till receptorn.

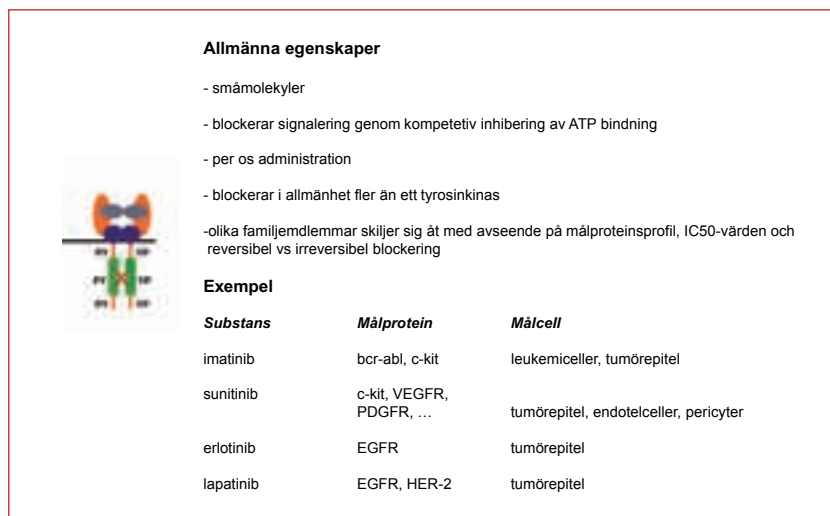
FAS III-STUDIER

En serie fas III-studier med olika tyrosinkinashämmare rapporterades. Den

studie som fick störst uppmärksamhet rörde levercancer, där förstalinjesbehandling med sorafenib ledde till signifikant överlevnadsvinst (10,7 jämfört med 7,9 månader)(abstrakt LBA 1).

Vid kolorektalcancer är EGF-receptorn cetuximab redan godkänd för behandling av kemoresistent patienter. På årets möte redovisades data från en fas III-studie där effekten av cetuximabtil-

TYROSINKINASHÄMMARE RIKTADE MOT KINASDOMÄNEN



Figur 3. Tyrosinkinashämmare som verkar genom att binda till tyrosinkinasernas ATP-bindande yta.

lägg till irinotecan/5-FU/FA utvärderades som förstalinjesbehandling för EGF-receptorpositiv kolorektalcancer. En signifikant, men måttlig, ökning i tid till progression (8,9 jämfört med 8 månader) noterades (abstrakt 4 000).

Två positiva fas III-studier med bevacizumab fanns också med på mötet. I förstalinjesbehandling av njurcancer visades bevacizumab tillsammans med IFN-alpha2A ha bättre effekt än behandling med enbart IFN-alpha2A. Progressionsfri överlevnad (PFS) för kombinationsbehandlingen var 10,2 månader, vilket motsvarar en knapp fördubbling jämfört med IFN-alpha2A enbart (abstrakt 3). Vidare redovisades den andra stora fas III-studien där bevacizumab prövats som förstalinjesbehandling av metastaserande lungcancer i kombination med kemoterapi (abstrakt LBA 7 514). En vinst på cirka en halv månad i PFS nåddes med de två olika doser av antikroppen som användes.

Vid sidan av dessa positiva studier noterades också negativa fas III-studier med tyrosinkinashämmare, inklusive två studier där bevacizumab eller cetuximab prövats som tillägg till gemcitabine i pankreascancer (abstrakter 4 508, LBA 4 509).

Samtliga dessa studier diskuteras mer utförligt i andra avsnitt av årets ASCO-rapport.

EGF-RECEPTORER OCH LUNGANCER

Ett stort antal studier de senaste åren har antytt att effekten av EGFR-hämmare i lungcancer är bäst hos de patienter som har aktiverande mutationer, eller amplifieringar, i EGF-receptorn. Vidare har det visats att mutationer i K-ras är förknippat med låg eller ingen effekt av EGF-receptorhämmare. Det har också etablerats att "sekundär-mutationer" i EGF-receptorn, som gör att de vanligaste inhibitorerna inte längre kan blockera enzymet, utgör en vanlig mekanism för resistensutveckling.

Årets ASCO bjöd inte på några stora genombruttsstudier inom detta område. Flera talare hänvisade dock till nya observationer som visade att amplifiering av c-Met, en annan tyrosinkinasreceptor, utgör en alternativ mekanism för uppkomst av resistens. Man kan anta att några av de nya c-Met-hämmarna (se nedan) inom en snar framtid kommer att prövas på dessa patienter.

Angående detektion av patienter med EGF-receptormutationer presenterades en ny teknik som utgick från sekvensering av DNA isolerat från serum (abstrakt 7 505). Studien genomfördes på drygt 120 patienter med kända EGF-receptormutationer i tumören. I cirka 70 procent av fallen kunde även mutationer påvisas i den serumbaserade analysen. Överensstämmelsen mellan tumör och serumdata var ännu högre i patienter med "poor-performance-status".

En serumbaserad proteomikprofil presenterades som ytterligare ett alternativ för att identifiera tänkbara responders till EGF-receptorhämmare (abstrakt 7 508). Med hjälp av tidigare identifierad proteomikprofil kunde analyser av blodprover, tagna före behandling, dela upp patienter i två grupper som vid uppföljning visade stora skillnader i överlevnad efter behandling med EGF-receptorinhibitorer (306 jämfört med 107 dagar).

RAS- OCH VHL-MUTATIONER

Upptäckten av molekyllära undergrupper av lungcancer, kopplade till känslighet eller resistens till EGF-receptorhämmare, har stimulerat till liknande studier i andra sammanhang.

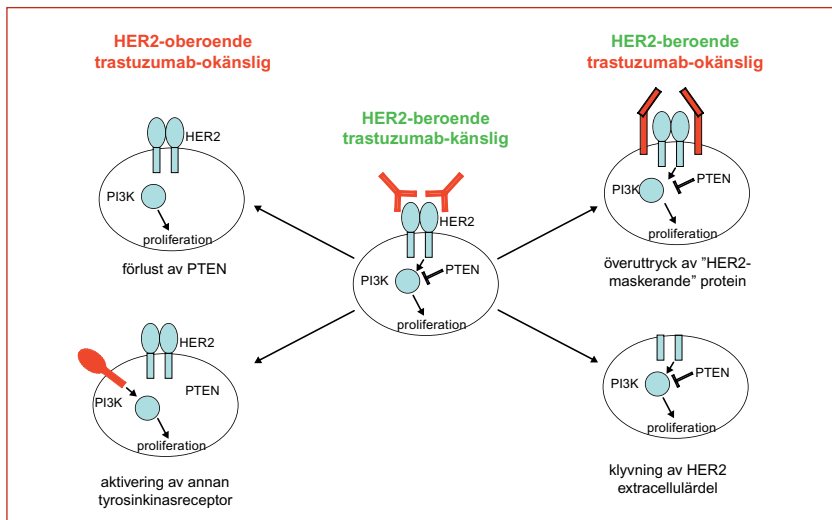
I abstrakt 10 502 redovisades analyser av tumörvävnad från 59 patienter som behandlats med EGF-receptorantikroppen cetuximab. Av dessa hade 12 svarat på behandlingen. Ras-mutationer hittades i 22 av de 59 patienterna; inte någon av dessa var responders. Ras-mutationer tycks därför i kolorektalcancer, liksom i lungcancer, definiera en grupp patienter som inte svarar på behandling med EGF-receptorhämmare. Amplifiering av EGF-receptor analyserades också, men inget samband kunde påvisas mellan behandlingseffekt och EGFR-genkopieantal.

En annan studie (abstrakt 4 021) gav liknande resultat angående den negativa korrelationen mellan ras-mutationer och svar, men noterade även en positiv korrelation mellan amplifiering av EGF-receptorn och svar på behandling. Fler studier är att vänta angående betydelsen av EGF-receptoramplifiering i kolorektal cancer.

De goda effekterna av sorafenib och sunitinib, som båda blockerar bland annat VEGF-receptorer, har föreslagits bero på att denna tumörtyp uppvisar extra hög angiogenes. Den höga angiogenesen har kopplats till inaktiverande mutationer i VHL, ett protein som normalt nedreglerar VEGF-produktionen. En analys av VHL-mutationer i 123 njurtumörer kunde bekräfta att cirka hälften hade inaktiverande VHL-mutationer (abstrakt 5 012).

En tendens till koppling mellan respons till VEGF-receptorhämmare, och förekomst av VHL-mutationer kunde noteras. Detta var särskilt tydligt efter behandling med bevacizumab eller sorafenib. Däremot sågs ingen koppling

TÄNKBARA MEKANISMER BAKOM TRASTUZUMABRESISTENS I HER2-POSITIV BRÖSTCANCER



Figur 4. Aktivering av andra receptorer, förlust av PTEN, bortklyvning av extracellulärdomänen och uppreglering av proteiner som blockerar trastuzumabs bindningsställe är exempel på kända och tänkbara mekanismer bakom trastuzumabresistens i HER2-positiv bröstcancer.

mellan svar på sunitinib-behandling och förekomst av VHL-mutationer. En tolkning av dessa fynd är att sunitinib och sorafenib har olika verkningsmekanism i njurcancer.

HER2-NYHETER

Till fjolårets stora nyheter hörde att lapatinib har effekt på HER2-positiva bröstcancertumörer som utvecklat trastuzumabresistens. Studien, som publicerades i våras i NEJM, har lett till att lapatinib nu godkänts av FDA för denna indikation.

En av årets mest framhävda lapatinibstudie följde upp fjolårets tidiga observationer att denna EGFR/HER2-hämmare också har effekt på hjärnmetastaser (abstrakt 1 012). Vidare presenterades data som antydde att lapatinib också har effekter, tillsammans med paklitaxel, i bröstcancer utan HER2-amplifiering (abstrakt 1 011).

Båda studierna diskuteras i avsnittet om bröstcancer av Elisabet Lidbrink.

Mark Pegram diskuterade i en sammanfattningsföreläsning kända och tänkbara mekanismer bakom trastuzumabresistens i HER2-positiv bröstcancer, inklusive aktivering av andra receptorer, förlust av PTEN, bortklyvning av extracellulärdomänen och uppreglering av proteiner som blockerar trastuzumabs bindningsställe (figur 4).

På årets möte diskuterades i flera abstrakter en ny HER2-riktad substans – antikroppen pertuzumab. Verkningsmekanismen för pertuzumab är något annorlunda än för trastuzumab. Medan trastuzumab blockerar HER2-signaleringsframför allt genom att stimulera till internalisering och nedbrytning av HER2, verkar pertuzumab genom att blockera bildning av HER2-dimerer (fi-

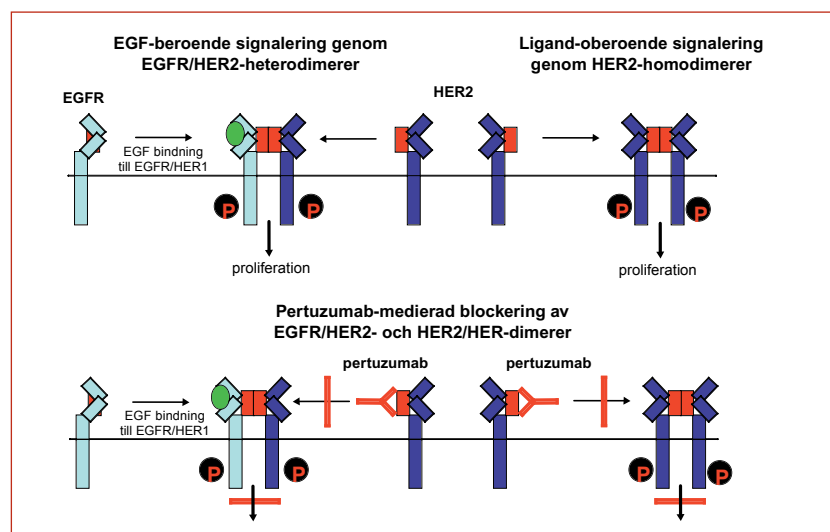
gur 5). Detta sker genom att antikroppen binder till den del av HER2 som är av betydelse för receptordimerisering.

Jose Baselga presenterade tidiga resultat från en fas II-studie där pertuzumab, i kombination med trastuzumab, använts på trastuzumabresistent HER2-positiv bröstcancer (abstrakt 1 004). Bland cirka 25 patienter noterades fem fall av minskning av tumörstorlek och 12 fall av stabil sjukdom. Sannolikt kommer framtida studier att undersöka om effekten av pertuzumab varierar mellan de patienter som uttrycker normalt HER2-protein och de som beskriver p95-formen som saknar det mesta av den extracellulära delen.

Man kan anta att pertuzumabaktiviteten i den sistnämnda patientgruppen är låg eller obefintlig eftersom p95-formen saknar den del av HER2 som pertuzumab binder till (figurerna 4 och 5). Sammanfattningsvis bör alltså tillgången till dessa nya HER2-riktade läkemedel, tillsammans med en ökad förståelse för molekylära resistensmekanismer, öka möjligheter till rationella val av andra linjesbehandling.

Sannolikt kommer även pertuzumab att provas i andra tumörtyper som uppvisar förhöjt HER2-uttryck. En tidig studie rapporterade om behandling av bland annat ovariecancer (abstrakt 5 507).

PERTUZUMAB BLOCKERAR BILDNINGEN AV HER2-DIMERER



Figur 5. HER2 signalering sker efter bildning av HER2-homodimerer eller heterodimerisering med andra medlemmar av EGF-receptorfamiljen. Dimeriseringsytan i HER2 är exponerad, medan den i andra familjemedlemmar blottas efter ligandbindning. Pertuzumab blockerar signalering genom att binda till dimeriseringsdomänen i HER2.

NYA VEGFR-HÄMMARE

Tre substanser med förmåga att blockera VEGF-receptorsignalering är nu godkända; den VEGF-riktade antikroppen bevacizumab och de två småmolekylerna sorafenib och sunitinib som båda också blockerar PDGF-receptorer på pericyter. Vid sidan om dessa finns ett flertal substanser med något annorlunda verkningsmekanism eller targetprofil.

VEGF-trap är ett rekombinant protein bestående av delar från VEGF-receptor-1 och -2, som satts ihop med de konstanta delarna av en antikropp. Detta fusionsprotein binder VEGF med mycket hög affinitet, och bör därför ha liknande effekter som bevacizumab. Ännu finns inga fas III-data med denna substans. Många studier pågår dock, bland annat en fas II-studie som prövar behandling av platinumresistent ovariecancer där 162 patienter randomiserats mellan två olika doser av VEGF-trap (abstrakt 5 508).

Axitinib är en småmolekyl som framför allt blockerar VEGF-receptor 1–3. Fas II-data från behandling av lung- och bröstcancer rapporterades (abstrakter 1 003 och 7 507). Bröstcancerstudien jämförde effekten av kombinationen axitinib och docetaxel, jämfört med enbart docetaxel för förstalinjesbehandling av metastaserande bröstcancer (abstrakt 1 003). En tendens till längre tid till progression noterades i kombinationsgruppen (8,2 jämfört med 7,0 månader).

I den undergrupp som tidigare behandlats med antracykliner var fördelen med tillägg av axitinib större. En möjlighet att denna substans även kan komma till nytta i njurcancer antydde av en studie där sorafenibrefraktära patienter behandlats. Partiell respons eller stabil sjukdom uppnåddes hos cirka 50 procent av de behandlade patienterna (abstrakt 5 032).

ANTIKROPPAR MOT IGF1-RECEPTORN

De nu godkända tyrosinkinashämmarna är riktade mot en dryg handfull av de närmare 100 tyrosinkinaserna. Från tumörbiologiska studier finns det en överväldigande mängd information om att även andra medlemmar av denna familj har potential som targets för nya läkemedel. Det är därför uppmuntrande att se att nya substanser är på väg som är riktade mot andra tyrosinkinaserna.

En hel session ägnades de nya substanserna som är riktade mot IGF1-receptorn. Bland dessa finns såväl antikroppar som småmolekyler. Mer än fem IGF1-receptorantikroppar är nu i tidig klinisk prövning och några av dessa diskuterades i abstrakterna 3 002 och 3 505. I samtliga fall rör det sig om antikroppar som framförallt verkar genom att inducera receptorinternalisering och nedbrytning.

Djurförsök har visat att IGF1-receptorhämmare har kombinationseffekter både med cytostatika och andra tyrosinkinashämmare. IGF1-receptoruppreglering har också föreslagits som mekanism för trastuzumabresistens (se figur 4). Vidare har kombinationer med mTOR-hämmare föreslagits eftersom mTOR-blockering leder till en uppreglering av IGF1-receptorsignalering.

Studierna med IGF1-receptorantikroppar är fortfarande i en tidig fas, men lovande effekter i fas II-studier börjar dyka upp. En studie i lungcancer analyserade effekten av IGF1-receptorantikroppen CP-751871 som tillägg till paklitaxel och carboplatin (abstrakt 7 506). Antikroppsgruppen uppvisade 46 procent objektiva svar, jämfört med 32 procent i kontrollgruppen.

C-MET OCH TIE-2 – NYA TARGETS

c-Met är en tyrosinkinasreceptor som aktiveras av tillväxtfaktorn hepatocyte growth factor/scatter factor (HGF/SF). Studier i cell- och djurmodeller har visat unika effekter av denna receptor på cellrörlighet och invasivitet. Speciellt intresse har därför riktats mot c-Met som antimetastatiskt target. Vidare finns exempel på aktivering av c-Met genom amplifiering eller translokationer i olika tumörtyper.

Två nya c-Met-hämmare som nått till kliniska studier diskuterades i en session om nya targets (abstrakter 3 525 och 3 526). I båda fallen rör det sig om småmolekyler. ARQ197 har hög specificitet för c-Met och uppvisade i fas I-studier viss antitumoral aktivitet. Den andra substansen, XL880, blockerar också VEGF-receptorn och har därigenom en ovanlig targetprofil. Fas I-studien kunde bekräfta blockering av c-Met i vävnad, med en dos som uppvisade acceptabel toxicitet.

Tie-2 är en receptor som finns på endotelceller, och som är viktig för angiogenes. Signalering genom denna receptor är framför allt viktig för den funktionella mognaden av kärlen. Blockering av Tie-2 är därför ett attraktivt komplement till VEGF-receptorriktad antiangiogen terapi. Abstrakt 3 522 redovisade resultat från en fas I-studie med en substans riktad mot liganderna för denna receptor – Angiopoietin 1/2. MRI-analys kunde också bekräfta antiangiogen aktivitet av denna substans.

FAK, C-SRC OCH INTEGRINER

Cellbiologistudier har identifierat en rad cellyteproteiner och intracellulära signalproteiner som har nyckelfunktioner när det gäller cellrörlighet och förmåga att växa genom extracellulärmatrixproteiner. En viktig roll i dessa processer innehas av integriner, som är cellyteproteiner som binder till extracellulärmatrixproteiner. Bland de signalproteiner som vidarebefordrar integrinernas signaler finns flera intracellulära tyrosinkinaser, till exempel c-src och FAK. Förhoppningar har länge funnits att blockering av dessa system skulle kunna ge antimetastatiska effekter och kanske även blockera lokal invasivitet.

Det är därför spännande att se att nya inhibitorer är på väg som kan blockera dessa signalproteiner. En ny FAK-hämmare presenterades som "first-in-class" och uppvisade acceptabla biverkningar (abstrakt 3 527). I fas I-studien på 32 patienter noterades flera fall av tumörstabilisering, och FDG-PET antydde också antitumöreffekt i ett fall av ovarial cancer.

Från Jose Baselgas grupp rapporterades också om en ny c-src-hämmare (abstrakt 3 520). Deras fas I-studie hade ett format – av det slag som många efterlyser – där targetblockering i tumörvävnad kunde bekräftas efter behandling.

Ett tredje läkemedel med potentiellt både antiangiogen och anti-invasiv verkningsmekanism, är den integrinantagonist som använts i två uppmärksammade hjärntumörstudier (abstrakt 2 000 och 2 002). Substansen, cilengitide, blockerar två integriner, $\alpha V/\beta 3$ och $\alpha V/\beta 5$. Cilengitide prövades både som monoterapi och som tillägg till temozolomide. Mest lovande verkade resultaten med temozolomide där man

nådde 65 procent progressionsfri sexmånadersöverlevnad.

SLUTREFLEKTIONER

Det har varit ett sant äventyr och en stor glädje att sedan 2003 få följa introduktionen av tyrosinkinashämmare in i den kliniska vardagen för behandling av solida tumörer. Under dessa få år har en rad milstolpar passerats; de första effekterna av en antiangiogen substans, upptäckten av EGF-receptorkänsliga undergrupper av lungcancer, beskrivningen av andralinjesbehandlingar i GIST och HER2-positiv bröstcancer, samt de första studierna med bruk av tyrosinkinashämmare för adjuvant behandling.

Årets ASCO-möte bjöd inte på någon presentation av samma historiska innebörd.

Säkert finns ännu många möjligheter att förbättra gängse behandlingar med dessa läkemedel, och deras yngre syskon och kusiner, men faktum kvarstår: metastaserande sjukdom förblir i de allra flesta fall obotlig.

“Your conclusions should have been more drastic” var det någon som sjöng. Det är lätt att instämma, dramatiskt nya infallsvinklar ter sig nödvändiga. En kvartett önskningar – och uppmaningar – får därför avsluta:

- mera möten mellan epidemiologer och experimentalister för bättre prevention,

- skarpare instrument från kreativa ingenjörer och bildfolk för tidig upptäckt av tumörer,

- bättre beskrivningar av mekanismerna bakom tumörcellers genetiska instabilitet och metastaseringsförmåga från cell- och tumörbiologer,

- mera användbart från tumörimmunologer.

ARNE ÖSTMAN, PROFESSOR, CANCER CENTRUM KAROLINSKA, KAROLINSKA INSTITUTET



FEMAR minskar hennes risk för fjärrmetastaser.^{1*}

Tänk framåt.

FEMAR är den enda aromatashämmaren som **signifikant minskar** den livshotande risken för **fjärrmetastaser** jämfört med tamoxifen hos patienter med tidig östrogenreceptor-positiv bröstcancer:

19%

FEMAR minskar den totala relativa risken för återfall med 19% ($P=0,003$)^{1,2}

27%

FEMAR minskar den totala relativa risken för fjärrmetastaser med 27% ($P=0,001$)^{1,2}

Eftersom bröstcancer inte alltid slutar vid bröstet.

Femar
(letrozol)

*Fjärrmetastasfri överlevnad (DDFS) är en sekundär endpoint i BIG1-98 studien. Primär endpoint i studien är sjukdomsfri överlevnad (DFS). Godkännandet för tidig adjuvant behandling är baserat på en medianuppföljning på 26 månader.

NOVARTIS

ONCOLOGY Novartis Läkemedel, Box 1150, 183 11 TÄBY, Tel 08-732 32 00, Fax 08-732 32 01 www.novartis.se

Femar tolererades i allmänhet väl vid adjuvant behandling av tidig bröstcancer. Upp till 70-75% av de patienter som erhöll adjuvant behandling fick biverkningar av mild eller medelsvår natur.

De vanligaste biverkningarna med Femar var blodvallningar, nattliga svettningar, artralgi, viktökning och illamående. Av dessa inträffade endast artralgi signifikant oftare vid Femarbehandling jämfört med tamoxifen (20% mot 13% för tamoxifen). Femarbehandling var associerad med högre risk för osteoporos (2,2% mot 1,2% för tamoxifen).

Följande biverkningar inträffade efter randomisering, oberoende av orsak, i Femar- respektive tamoxifengruppen: tromboemboliska biverkningar (1,5% mot 3,2%, $p<0,001$), angina pectoris (0,8% mot 0,8%), hjärtinfarkt (0,7% mot 0,4%) och hjärtsvikt (0,9% mot 0,4%, $p=0,0006$).

FEMAR® (letrozol) aromatashämmare. Tablett 2,5 mg. Indikation: Adjuvant behandling av postmenopausala kvinnor med tidig östrogenreceptorpositiv bröstcancer. Förlängd adjuvant behandling vid hormonberoende tidig bröstcancer hos postmenopausala kvinnor som tidigare behandlats med standard

adjuvant tamoxifenbehandling i 5 år. Vid avancerad östrogenreceptorpositiv bröstcancer hos postmenopausala kvinnor. Effekt har inte påvisats hos patienter med negativ östrogenreceptorstatus.

Referenser: 1. A Comparison of Letrozole and Tamoxifen in Postmenopausal Woman with Early Breast Cancer. The BIG 1-98 Collaborative group. N Engl J Med 2005; 353:2747-57. 2. Produktresumé 2006. **FEM 0703:02**

ASCO Chicago den 1–5 juni 2007
Tema Cancerimmunologi och nya tekniker

CANCERVACCINER – hopp eller hype?

Det har gått ett tiotal år sedan de första cancervaccinationsprogrammen startade, utan att några stora genombrott skett. Men fortfarande pågår intensiv forskning för att kunna utveckla terapeutiska cancervaccin som till skillnad från de registrerade HPV- och hepatitvaccinerna riktar sig direkt mot tumören själv. Nanoteknologin spås utgöra en del av rutinmässig sjukvård, inom både diagnostik och behandling inom fem till sju år. Redan i dagsläget finns teknik framtagen för att ladda små tumörspecifika nanotuber med antitumoral läkemedel, liksom imaging-metoder för att snabbt få en bild hur de påverkar målorganet.

Den centrala hypotesen för aktiv immunterapi av cancer är att antingen tumören själv eller antigen från tumörcellen kan modifieras och injiceras tillbaka i patienten, som ett terapeutiskt vaccin. Det önskade resultatet är en aktivering av de båda huvudarmarna inom immunförsvaret: antikropps- respektive T-cellsvar mot tumörcellen för att döda tumören. För närvarande finns bara två tumörrelaterade vacciner registrerade, HPV-vaccin och hepatitvaccin. Båda är riktade mot virala antigen, det vill säga inte direkt mot tumören, utan de verkar genom att indirekt minska utvecklingen av exempelvis munhålecancer respektive levercellscancer.

Elizabeth Jaffee, John Hopkins School of Medicine, hävdar att dendritcellsbase- rat vaccin har en framtida potential, men det finns en rad problem. Dels att utveckla och identifiera antigen som är

specifika för en viss tumörtyp, dels metoder att detektera immunrespons och slutligen metoder att komma förbi utveckling av immuntolerans.

VACCINATIONSPROGRAM

National institutes of health (NIH) har lanserat ett omfattande vaccinprogram mot prostatacancer, exempelvis vacciner- na Provenge och GVAX. Sipuleucel-T (Provenge) är riktat mot prostataspeci- fikt surt fosfat. I de flesta av dessa vac- cinationsprogram använder man granu- locyt-/makrofagkolonistimulerande fak- tor (GM-CSF) som adjuvans. Det pågår även en fas I-prövning mot pankreascan- cer där man använder antigen från två allogena cellinjier och som adjuvans GM-CSF.

Efter kirurgi får patienterna fem vac- cinationer och kombinationsbehandling av cytostatika och bestrålning. I sam-

band med vaccination stimuleras inte bara T-effektorceller utan även så kallade CD4-positiva T-regs (regulatoriska T-celler) som har en hämmande effekt på vaccinationsresultatet. För att komma tillrätta med detta har man lagt till cyklofosfamid för att hämma T-regs och öka effektiviteten. I en studie har man visat att om man använder GVAX enbart mot prostatacancer får 16 procent av patienterna en immunrespons efter 16 veckor, men om man lägger till cyklofosfamid, får man 40 procent immunrespons av kombinationen.

En nyhet i de senaste vaccinationsprogrammen är kombinationer av antikroppar med ett vaccin. Ett exempel är GVAX i kombination med cetuximab i prostatacancer, ett annat är program för non Hodgkin-lymfom, där man använder rituximab i kombination med ett idiotypiskt vaccin. Tanken är att rituximab skall reducera T-cellpopulationer som av vissa anses kunna reducera T-cellsvaret.

Tidigare studier har visat att det inte är en nackdel att kombinera vaccin och antikropp, utan att man snarast kan erhålla en ökad T-cellrespons. Att mäta effekt av vaccination bereder svårigheter och man bör komma bort från att bara

mäta T-cellsvaret och i stället utveckla funktionella modeller.

Ett exempel är prostatacancer, där man kan följa PSA-svaret under terapin. Man har identifierat en rad perifer toleransmekanismer, vilket inte bara inkluderar CD4/CD25-positiva regulatoriska T-celler, utan även cytotoxiska T-lymfocyttassocierade antigen-4-celler.

Framtidens cancertvaccinationsprogram kommer att använda en kombination av immunterapistrategier med cancertvacciner som stimulerar ett antitumoralt T-cellsvar med samtidig suppression av immunregulatoriska mekanismer. Emellertid finns en rad olika immunregulatoriska mekanismer, vilket gör att man måste ha en systematisk utvärdering av olika modeller för att åstadkomma den optimala kombinationen av immunterapiregim (figur 1).

Sammanfattningsvis finns det fortfarande hopp om utvecklingen av cancertvaccin, trots att det har gått mer än tio-talet år sedan de första vaccinationsprogrammen startade. Nedan följer några utvalda abstrakter om pågående vaccinstudier som kan ge stöd åt framtids-hopp.

IMMUNTERAPI SÄNKER PSA

I en fas I-prövning (W R Gerritsen och medarbetare, abstrakt 5 120) inkluderades tolv patienter med metastaserande hormonrefraktär prostatacancer som behandlades med GM-CSF-secreterande immunterapi (GVAX-immunterapi och ipilimumab, en antikropp). Man gav ökande doser av antikroppen, från 0,3 upp till 5 mg/kg, samtidigt som patienterna varannan vecka fick GVAX-injektioner i totalt 24 veckor. Efter en medianuppföljningstid av 15 månader hade fem av sex patienter på högdosantikropp minskat sitt PSA med minst 50 procent. Emellertid rapporterades ansevärliga biverkningar med immunrelaterad endokrinopati, bland annat hypofysit, hypotyreoos grad 2–3 och en patient utvecklade också grad 3-alveolit.

Sammanfattningsvis har detta vaccinationsprogram kliniska effekter vid denna typ av hormonrefraktär prostatacancer, men är också korrelerad till ansevärliga endokrina biverkningar. En rad antigen har identifierats och undersöks vidare med relation till det serologiska svaret. Man planerar att fortsätta med ytterligare 16 patienter i denna studie.

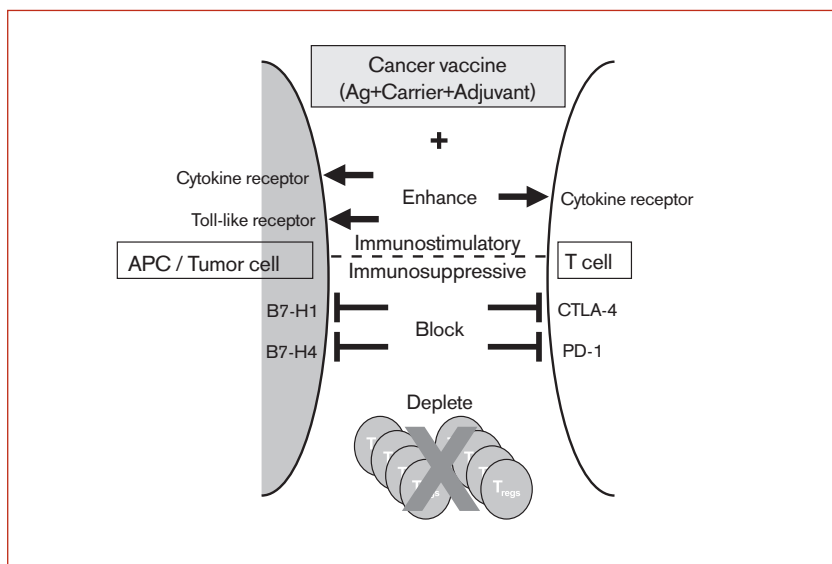
I en annan studie av J Baurain och medarbetare (abstrakt 3 003) testades tio-talet olika antigen hos patienter med metastaserad malignt melanom, men endast fyra antigen resulterade i ett bra cytotoxisk T-lymfocyt svar (CTL-svar): NY-ESO-1 157-165, GnTV, gp100 och tyrosinas. Emellertid var det ingen korrelation mellan CTL-svaret och tumörregression. Man fann inte heller någon korrelation mellan CTL-svar och uttryck av antigenkodade gener i prevaccinations-tumörproven.

Författarna drar slutsatsen att inducerandet av ett starkt CTL-svar av immunogena peptider troligen inte är den bästa metoden att utvärdera framtida vaccinstudier.

MUS OCH HUMAN-DNA-VACCIN

HLA-A*0201-positiva melanompatienter randomiserades till två olika behandlingsprogram (J D Wolchok och medarbetare, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, abstrakt 3 005). En grupp erhöll tre injektioner av tyrosinas-DNA från mus åtföljt av tre injektioner av humant tyrosinas-DNA. Den andra gruppen erhöll tre injektioner av

OPTIMERING AV EFFEKTEN AV CANCERTVACCINERING



Figur 1. En kombination av immunterapi med nya cytokiner och receptorligander kan i framtiden öka de immunstimulerande signalerna riktade mot antigenpresenterade celler (APC) och/eller T-celler. Detta skulle samtidigt innebära en blockad av en eller flera immunsuppressiva receptorer på T-celler (programmerad celledöd 1, PD-1, cytotoxisk T-lymfocyttassocierad antigen 4, CTLA-4, eller deras respektive ligander hos tumörceller, B7-H1 och B7-H4), vilket skulle öka cancertvaccinets förmåga att framkalla ett immunsvär.

Efter Neelapu SS och Kwak LW. Educational Book 2007.

humant tyrosinas-DNA, följt av tre injektioner med musgenen för tyrosinas. Man utförde studien i tre olika dosnivåer – 100, 500 och 1 500 mg DNA per injektion, som administrerades intramuskulärt var tredje vecka.

Totalt inkluderades 18 patienter, sex i varje dosnivå. Man mätte T-cellsvar, en MHC-tetramer och analyserade med intracytoplasmatisk interferon-gamma-färgning. Man använde sig av flödescytometri för att definiera fenotypen av svarande celler. Sju patienter hade ett CD8-positivt T-cellsvar, definierat som tre gångers ökning av baslinjekoncentrationen. Det var ingen korrelation mellan dosnivå och utvecklandet av T-cellsvar.

Fenotypkaraktärisering visade att de aktiverade T-cellerna visade fenotyptryck av granzym B och ytmarkören CD107a. Inga antikroppssvar observerades. Biverkningarna var låga på denna terapi med grad 1-reaktion vid injektionsstället.

Det kliniska svaret är svårtytt, men medianöverlevnaden är mer än 42 månader i detta material, medan sex av 18 patienter har dött av sitt melanom, en i den grupp som hade T-cellsvar och fem i den grupp som inte uppvisade något svar. Slutsatsen är att mus och humant tyrosinas-DNA-vaccin inducerar CD8-positivt T-cellsvar i sju av 18 patienter och metoden verkar lovande för vaccinutveckling.

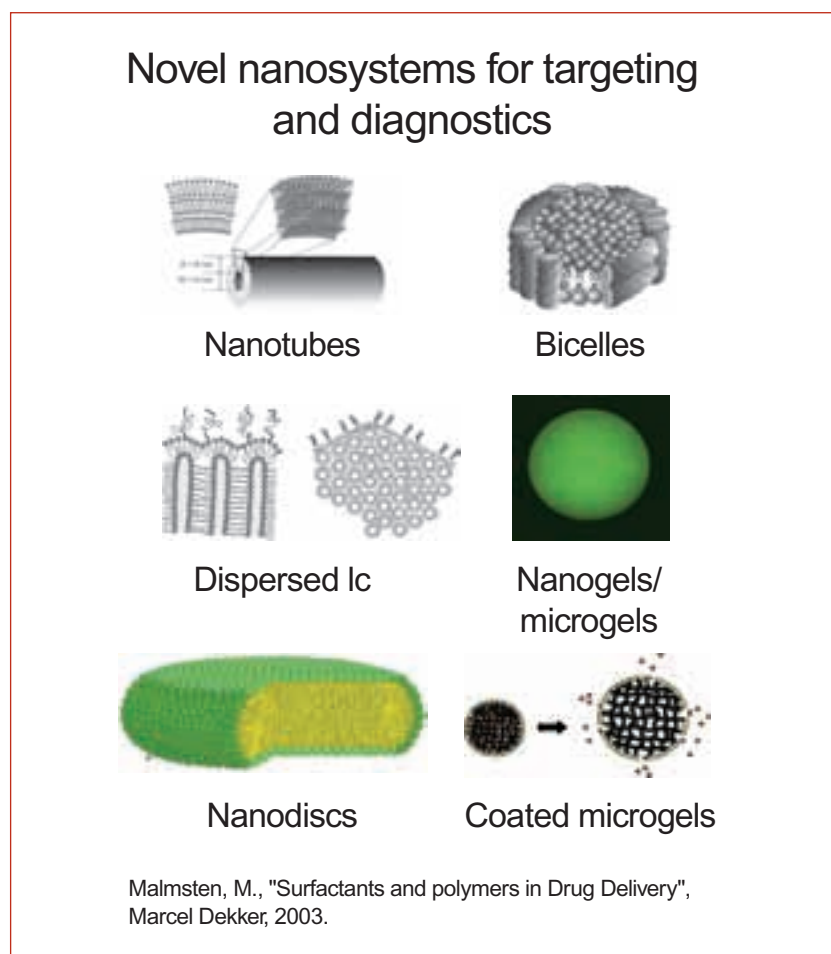
KLINISK EFFEKT VID AML

I en fas II-prövning (A Letsch och medarbetare, Charite, Berlin, abstrakt 3 008) vaccinerades patienter med akut myeloid leukemi (AML) och myelodysplastiskt syndrom (MDS) med HLA-A2-begränsad WT1.126-134-peptid. Patienterna erhöll intra-/subkutan vaccination med 0,2 mg WT1.126-134-peptid (dag 3), 62,5 mikrogram GM-CSF (dag 1–4) för stimulering av DC-celler och 1 mg "key-hole limpet hemocyanin" (dag 3), som är ett T-hjälparprotein.

Vaccinationen utfördes var fjortonde dag under fyra kurer och därefter en gång i månaden. Man inkluderade totalt 29 patienter, varav 25 kunde utvärderas: 23 med AML och två med RAEB (refraktär anemi med blastöverskott). Ingen relevant toxicitet noterades.

Andelen patienter som fick en WT1-tetramerrespons ökade från 28 procent

NYA NANOSYSTEM FÖR UPPTÄCKT OCH DIAGNOS



Figur 2. De typer av partiklar som används är liposomer, coated microgels, guld-nanoskal och kolnanotuber

före vaccination till 80 procent vecka tio. Man noterade komplett remission hos en patient och 13 patienter med stabil sjukdom (SD). Den kompletta remissionen och tre av dem med SD inträffade hos patienter med initial progressiv sjukdom. Mediantiden till progress var 143 dagar. Det var ingen signifikant korrelation mellan minskning i WT1-mRNA-nivåer och behandlingssvikt.

Sammanfattningsvis visar studien effekt av WT1-peptidvaccination och man avser att gå vidare i andra WT1-uttryckande karcinomer i kombination med ämnen riktade mot CTLA4 eller PD1.

D Laheru och medarbetare, Baltimore och Pittsburgh inkluderade 60 patienter som undergått pankreascancerresektion, i en fas II-studie (abstrakt 3 010). Patienterna behandlades med totalt fem vaccinationer där man använde sig av två GM-CSF-secererande pankreascancer-cellinjer som antigen. Samtliga patienter

fick en första vaccination. Under vaccinationen behandlades patienterna med 5-FU och integrerad radioterapi.

Patienter som var fria från sjukdom en månad efter genomgången kemoradioterapi erhöll vaccination vid ytterligare två till fyra tillfällen, administrerat som en vaccination per månad. En femte och slutlig booster-vaccinering gavs sex månader efter vaccinationstillfälle fyra.

Slutsatsen av studien är att administreringen av det GM-CSF-allogena pankreascancervaccinet är säkert och tolereras väl. Medianöverlevnaden var approximativt 26 månader, vilket är mycket gynnsamt jämfört med tidigare data för adenokarcinomer i pankreas.

NANOTEKNOLOGI FÖR FRAMTIDEN

National Institutes of Health (NIH) har lanserat ett stort program inom nanoteknologi, dels för att förbättra tidig upptäckt av tumörer, dels för bättre in-

vivo-avbildning och för att utveckla bättre terapeutika (<http://nano.cancer.gov>). Man anser att nanoteknologi kommer att införas rutinmässigt i sjukvården inom fem till sju år. En nanopartikel är i storleksordningen 10^1 till 10^3 nanometer och ligger således i storlek någons mellan en glukosmolekyl och en viruspartikel. En golfboll mäter som jämförelse 10^8 nanometer.

De typer av partiklar som används är liposomer, coated microgels, guld-nanoskal och kolnanotuber (figur 2). Tidigare kliniska data visar att man kan få information om behandlingseffekt redan inom timmar med den nya nanoteknologin. En sådan teknik är magneto-nanosensor (CCNE-TR). Teknologin bygger på senaste proteomikdata och man analyserar blodprover och cancercellinjer och utvärderar i princip hela proteomet med cirka 1 300 olika proteiner identifierade. Effekten av insatt terapi på olika proteiner analyseras som terapisvar. Själ-

va apparaturen är liten och lätt, och kan användas patientnära och kostar ungefär 50 000 US dollar.

När det gäller avbildning av tumörer har forskare där också utvecklat en rad nya små nanopartiklar, dels liposomer, dels järnoxid, så kallade kvantumdots. För närmare studier kan man gå in på www.qdots.com. Ett problem med dessa partiklar är att RES (retikuloendoteliala systemet) tar hand om nanopartiklarna och rensar bort dem från blodbanan. Därför bör partiklarna maskeras med specifika antigen eller antikroppar för att riktas mot den tumör man vill avbilda.

För terapi har forskarna utvecklat så kallade enkeltväggade nanorör av kol, som dels kan binda olika ämnen och antikroppar på utsidan, dels också laddas på insidan med olika cytostatika. I en metod som kallas Ramanspektroskopi använder man sig av Raman-nanotuber med erginin, som binder sig till tu-

mörens integriner. Det blir således en direkt tumörriktad partikel. Toksikologiska studier visar att kolnanotuber är atoxiska.

Man har utvecklat nanopartiklar för magnetröntgen (MRT) och använder en vanlig standardmaskin med 1,5 Tesla, och man får en bild inom 30 minuter. Metoden går också att använda till 19-fluor-spektroskopi och avbildning. För terapi föreligger redan färdiga partiklar med doxorubicin och man har även påbörjat försök med en antiangiogen partikel, som innehåller nanopartiklar laddade med fumagillin.

Sammanfattningsvis kan man säga att nanoteknologin är på stark fram-marsch. Det är något beklagligt att så lite intresse hittills har visats i Sverige för att utveckla tekniken, i synnerhet som vi har stora möjligheter att samarbeta med såväl läkemedelsindustrin som tekniskt naturvetenskapliga och farmaceutiska fakulteter.

KJELL ÖBERG, PROFESSOR, KLINIKEN FÖR ENDOKRIN ONKOLOGI, UPPSALA AKADEMISKA SJUKHUS



Denna symbol står för effektivitet



OxyContin® (oxikodon) är en stark opioid för effektiv behandling av långvarig svår opioidkänslig smärta såsom smärta vid cancer.¹ Nya studier visar att oxikodon kan ha bättre effekt än morfin på visceral smärta.^{2,3}

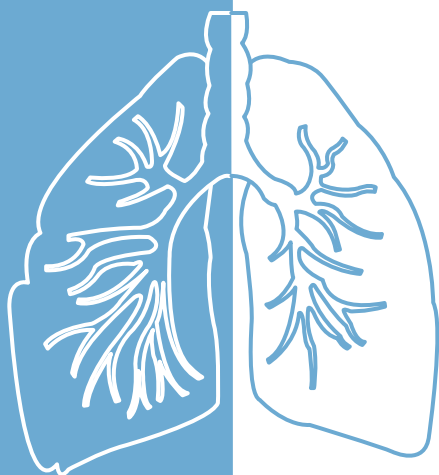
Indikation: Långvarig svår opioidkänslig smärta såsom smärta vid cancer. Narkotiskt analgetikum, N02A A05. ♦ Beroendeframkallande medel. Iakttag största försiktighet vid förskrivning av detta läkemedel. Vid behandling med OxyContin® (oxikodon) kan reaktionsförmågan nedsättas. Detta bör beaktas då skärpt uppmärksamhet krävs, t ex vid bilkörning. OxyContin® depottabletter 5 mg, 28 st. 10 mg, 20 mg, 40 mg och 80 mg, 28, 50 och 98 st. ®: OxyContin är ett registrerat varumärke. För mer info se www.fass.se OxyContin® depottabletter ska sväljas hela, får ej tuggas, delas eller krossas.

Ref: 1. Mucci-LoRusso P et al. Eur J Pain 1998; 2:239-49. 2. Staahl C et al. Pain. 2006; 123:28-36. 3. Staahl C et al. Scand J Gastroenterol. 2007; 42:383-90.



Mundipharma AB • Telefon 031-773 75 30
www.mundipharma.se

OxyContin®
oxikodon



ASCO Chicago den 1–5 juni 2007
Tema Lungcancer

Ny indikation för profylaktisk hjärnbestrålning vid småcellig

LUNGANCER?

Årets ASCO-möte presenterade inga sensationella nyheter i behandlingen av lungcancer. Mest uppseendeväckande var en studie i regi av EORTC som gällde profylaktisk hjärnbestrålning vid spridd småcellig lungcancer.

SMÅCELLIG CANCER (SCLC)

Terapi studier har de senaste åren fokuserat på icke-småcellig cancer, som nu utgör 85 procent av all lungcancer. Det kan därför vara intressant att nämna ett par studier på småcellig cancer som kan komma att förändra behandlingspraxis.

Profylaktisk strålbehandling mot hjärnan (PCI) är standard för patienter med begränsad sjukdom som får komplett eller nästan komplett remission efter kemoterapi och torakal strålbehandling. En del kliniker ger PCI också vid spridd sjukdom (SCLC-ED) efter komplett remission på kemoterapi.

På ASCO-mötet presenterades en randomiserad studie av PCI på vidare indikation vid SCLC-ED. Studien utfördes i regi av EORTC (European organisation for research and treatment of cancer) och presenterades av B Slotman.

286 patienter med SCLC-ED, som fått partiell eller komplett remission ef-

ter 4–6 cykler med cytostatika randomiserades till PCI eller ingen PCI. Primärt effektmått var kumulativ incidens av symptomgivande hjärnmetastaser. Dator-tomografi (CT) eller magnetröntgen (MR) av hjärnan utfördes så snart något på förhand definierat symptom på hjärnmetastaser dök upp.

Strålbehandlingen minskade signifikant incidensen av hjärnmetastaser (HR=0,27, CI 0,16–0,44, $P<0,0001$). Kumulativ incidens av symptomgivande hjärnmetastaser efter ett år var 15 procent respektive 40 procent. Behandlingen gav signifikant förlängd progressionsfri överlevnad (HR=0,76, CI 0,59–0,96, $P=0,02$) och total överlevnad (HR=0,68, CI 0,52–0,88, $P=0,003$). Ettårsöverlevnaden var 27 resp 13 procent.

Slutsatsen var att patienter med spridd sjukdom som svarar på kemoterapi bör erbjudas profylaktisk strålbehandling mot hjärnan. Frågan är förstås om en enda studie räcker för att ändra behandlingspraxis. Normalt brukar man efterlysa bekräftelse från ytterligare randomiserade studier.

IRIS-STUDIEN

Behandlingsresultaten vid SCLC-ED har varit oförändrade i många år. Standardkemoterapi är platinum (cis- eller karbo-platin) plus etoposid, i Sverige oftast fyra

cykler. Japanska forskare påvisade år 2000 en överlevnadsfördel med irinotekan plus cisplatin jämfört med etoposid plus cisplatin i en randomiserad studie. Detta ändrade inte global behandlingspraxis men resulterade i flera nya randomiserade studier. En av dessa publicerades 2006 och visade identiska överlevnadskurvor för de båda regimerna. Studierna skilde sig dock med avseende på dosering av läkemedel och inklusionskriterier.

I Norge och Sverige startade IRIS-studien hösten 2001 i samarbete mellan den norska och svenska lungcancergruppen. Resultat presenterades av Andreas Hermes. Studien omfattade 209 patienter med SCLC-ED. Den hade ingen övre åldersgräns och performance status (PS) var 0–4.

Patienterna randomiserades till karboplatin plus irinotekan (IC) eller karboplatin plus etoposid (EC), fyra cykler i frånvaro av progress eller oacceptabel toxicitet. IC gav signifikant längre överlevnad ($P=0,02$ med logranktest) och signifikant fler kompletta remissioner. Medianöverlevnad var 36 respektive 30 veckor och ettårsöverlevnaden 34 respektive 24 procent. Den hematologiska toxiciteten var likartad och diarré (CTC grad 3–4) förekom hos 10 procent av patienterna i irinotekangruppen. Livskvaliteten var snarast bättre med irinotekan. Ytterligare randomiserade studier pågår.

ICKE SMÅCELLIG CANCER (NSCLC)

Metaanalysen av randomiserade studier, baserad på individuella patientdata, har uppdaterats (L A Stewart et al). Den första analysen från 1995 omfattade 12 studier med sammanlagt 2 312 patienter och visade ett p-värde på gränsen till signifikans. Den nya versionen omfattar 30 randomiserade studier med sammanlagt 8 147 patienter. Platinumbaserad kemoterapi användes i 22 studier. I materialet hade 65 procent av patienterna sjukdom i stadium I, 14 procent i stadium II, 17 procent i stadium IIIA. Studien visar höggradig statistisk signifikant nytta av kemoterapi ($HR=0,87$, CI 0,81–0,93, $P<0,000001$). Detta motsvarar en absolut ökning av femårsöverlevnaden med 4 procent, från 60 till 64 procent.

Det finns ingen evidens för att någon undergrupp, definierad genom ålder, kön eller histologi har mer eller mindre nytta av kemoterapi. Det finns en antydd trend till skillnad i effekt relaterad till tumörstadium (sämre effekt i högre stadier), som dock försvinner när man exkluderar 89 patienter med sjukdom i stadierna IIIB eller IV.

Analysen skiljde dock inte mellan stadium IA och IB. Det finns inte heller belägg för att olika typer av kemoterapi hade olika effekt. Man säranalyserade också japanska studier som har använt Tegafur och där patienterna har avvikande karakteristika, utan att detta påverkade resultatet.

Är preoperativ kemoterapi att föredra framför adjuvant behandling? Toleransen för kemoterapi är bättre preoperativt och antitumöreffekt kan evalueras. Å andra sidan finns en liten risk för progression till icke resektabel sjukdom om tumören skulle vara resistent mot kemoterapi.

Giorgio Scagliotti framhöll i en översikt att preoperativ kemoterapi inte ökar frekvensen postoperativa komplikationer. Remissionsfrekvensen är omkring 50 procent, högre än i mer avancerade stadier, men antalet kompletta remissioner är lågt. Pulmektomifrekvensen är omkring densamma med och utan preoperativ kemoterapi. Preoperativ kemoterapi tolereras bättre av patienterna och är lättare att genomföra. HR ligger omkring 0,82.

Scagliotti menade att direkt jämförelse mellan pre- och postoperativ kemoterapi är orealistisk. Allt talar nämligen för att skillnaden i effekt är mycket liten, om den existerar. Randomiserade jämförelser skulle kräva så stora patientantal att studierna i praktiken är omöjliga att genomföra.

PEG-STUDIEN

Bjørn Grønberg presenterade PEG-studien å den norska lungcancergruppens vägnar. Mellan maj 2005 och juli 2006 randomiserades i Norge 446 patienter med NSCLC stadium IIIB–IV och PS 0–2 till primärbehandling med pemetrexed plus karboplatin eller gemcitabin

plus karboplatin. Primärt effektmått var livskvalitet. Man fann inga skillnader i livskvalitet men pemetrexed gav mindre leukopeni, neutropeni och trombocytopeni än gemcitabin. Medianöverlevnaden var 7,3 månader med pemetrexed och 7 månader med gemcitabin (ingen skillnad).

Biverkningsprofilen talar för pemetrexed och regimen medför färre sjukhusbesök eftersom kemoterapi ges endast dag 1 i varje cykel i stället för dag 1 och 8. Den högre läkemedelskostnaden kan dock vara ett hinder för att använda behandlingen.

BEVACIZUMAB

I Journal of Clinical Oncology 2006 visade Sandler och medarbetare i en randomiserad studie att behandling med angiogeneshämmaren bevacizumab var tredje vecka under och efter kemoterapi med paklitaxel och karboplatin förlänger medianöverlevnad med cirka två månader vid avancerad NSCLC som uppfyller vissa exklusionskriterier.

Manegold presenterade nu data från ytterligare en undersökning, AVAIL-studien (Avastin in lung cancer). Studien omfattar 1 043 patienter från 150 center i 20 länder och har tre behandlingsgrupper. Kemoterapi består av cisplatin plus gemcitabin och dosen av bevacizumab är 0 i en grupp, 7,5 mg/kg i en grupp och 15 mg/kg i den tredje gruppen.

Primärt effektmått var från början total överlevnad men har sedan ändrats till progressionsfri överlevnad (PFS). PFS var respektive 6,1 månader, 6,7 månader och 6,5 månader för patienter som fick bevacizumab i respektive dos 0 mg/kg, 7,5 mg/kg och 15 mg/kg, en modest skillnad till förmån för bevacizumab som dock är signifikant. Viktigaste biverkningen var hypertoni. Överlevnadsdata finns inte än.

Intressant i AVAIL-studien är att bägge doserna verkade ha ungefär samma effekt, men studien var inte utformad för att tillåta en sådan direkt jämförelse. Studierna talar för att angiogeneshämmare kommer att ha en roll i behandlingen av avancerad NSCLC.

SVERRE SÖRENSEN, ÖVERLÄKARE, LUNGMEDICINSKA KLINIKEN, UNIVERSITETSSJUKHUSET, LINKÖPING



Bröstcancermötet i Åre 2007

IDÉ SKAPANDE KRING VÅRD- PROGRAM FÖR ÄLDRE KVINNOR

Det femtonde Kicki Waller-symposiet i Åre hölls i april i år. Symposiet tar upp aktuella frågor inom bröstcancerbehandlingen och presenterar nya forskningsrön. I år handlade det bland annat om vårdprogram för äldre kvinnor och om strålbehandling efter bröstbevarande kirurgi. Överläkare **Elisabet Lidbrink**, Karolinska universitetssjukhuset rapporterar från symposiet.

Mötet brukar vanligen genomföras i slutet av januari men på grund av VM-tävlingarna i utförsåkning flyttades mötet i år till april. Deltagarna vid symposiet är speciellt inbjudna av styrgruppen och formerna för mötet är mycket familjära. Det stimulerar till intensiva diskussioner och till jämförelser mellan hur behandlingen av bröstcancer genomförs i olika delar av Sverige.

Framför allt är det bröstkirurger från hela Sverige som möts på Kicki Waller-symposiet. I mötet deltar även en del onkologer. Initiativtagare är Jörgen Nordenström, Karolinska universitetssjukhuset som fortfarande håller i trådarna, de senaste åren med hjälp av Kerstin Sandelin, Karolinska universitetssjukhuset. Mikael Glimsjö från Pfizer är medarrangör och Pfizer har sponsrat mötet i alla år.



Kicki Waller avled i bröstcancer för mer än femton år sedan. Hon hade en enäggstvilling. Tvillingarna var mutationsbärare och Kickis syster valde att genomgå profylaktisk bilateral bröstrekonstruktion vilket inte var så vanligt på den tiden. Släkten Waller kommer från Åre och generositeten och stödet från Åreborna har varit en förutsättning för mötet. Mötesdeltagarna inkvarterades kostnadsfritt i trevliga stugor i Åre

och ICA-affären sponsrade maten. Föreläsningar och diskussioner pågick hela förmiddagen. Efter lunch fanns tid för fysisk aktivitet och deltagarna spred sig i skidbackarna. Vid fyratiden på eftermiddagen återkom de utmattade deltagarna för ytterligare undervisning och diskussion.

VÅRDPROGRAM FÖR ÄLDRE KVINNOR

Mötet inleddes med diskussion och idéskapande kring ett vårdprogram för äldre kvinnor med bröstcancerdiagnos. Irma Fredriksson, Karolinska universitetssjukhuset, Göran Liljegren, Universitetssjukhuset i Örebro, Tommy Fornander, Karolinska universitetssjukhuset och Fredrik Wärnberg, Akademiska sjukhuset, Uppsala, stod för presentationen.



Sara Margolin

Det är väl känt att de äldre kvinnorna löper större risk att få en mindre aktiv behandling för sin tumör. Bröstcancer hos äldre skiljer sig från yngre kvinnors brösttumörer: 20 procent är ER-negativa, 40 procent är PgR-negativa, 30 procent är lågproliferativa. De äldre kvinnornas tumörer uppvisar mer sällan vasculär invasion och HER2-positivitet.

Äldre kvinnor har mer avancerade stadier vid upptäckt. Behandlingsskillnader mellan yngre och äldre kvarstår efter korrelation för tumörkaraktäristika. Över 50 procent av kvinnorna blir underbehandlade men om kvinnan träffar en "äldre" läkare är chansen dubbelt så stor att hon får en adekvat behandling.

Ett av skälen till underbehandling är troligen att kunskapen om förväntad livslängd hos kvinnor i högre ålder är undervärderad. En 70-årig kvinna har en förväntad livslängd på fjorton år. Motsvarande siffra hos en 85-årig kvinna är sju år. Femårsöverlevnaden i bröstcancer är sämre för de äldre: 64 procent för 75–79-åringar jämfört med 86 procent för 50–69-åringarna.

Göran Liljegren presenterade Hughesstudien (NJEM 2004). Studien omfattade 636 patienter äldre än 70 år som hade små tumörer utan lymfkörtelmetastaser och som hade opererats med bröstbevarande kirurgi. Man randomiserade hälften av patienterna till strålbehandling och tamoxifen och hälften till bara tamoxifen. I den första gruppen fann man bara en procent lokala återfall mot fyra procent i den ostrålade gruppen.

Göran Liljegrens förslag var att starta en studie för kvinnor över 65 år med prognostiskt gynnsam körtelnegativ bröstcancer där man randomiserar till strålbehandling eller ingen strålbehandling. Framtiden får visa om man kan enas om en sådan studie i Sverige.

SAMMA EFFEKT SOM PÅ YNGRE

Tommy Fornander framförde synpunkter på val av endokrin-, cytostatisk och antikroppsbehandling av de äldre kvinnorna. Långtidsuppföljning av randomiserade kemoterapi studier (EBCTCG) där 1 200 kvinnor äldre än 70 år ingick visade att de äldre kvinnorna har samma relativa effekt av kemoterapi som de yngre.

Antracykliner tolereras väl av äldre men taxaner är inte motiverade som

standard. Äldre kvinnor har sämre resurser att klara av toxicitet av kemoterapi och försiktighet tillråds vid högre doser. Trastuzumabbehandling har ingen övre åldersgräns, utan det är hjärtfunktionen som är avgörande för patientens möjligheter att klara behandlingen. Många äldre kvinnor lider av osteoporos och aromatashämmare kan i dessa fall vara en olämplig adjuvant hormonterapi på grund av ökad risk för frakturer.

Fredrik Wärnberg diskuterade kirurgins plats för de äldre. Operationsmortaliteten är låg även hos äldre, 0–2,9 procent i olika små studier. Det finns bara små studier gjorda avseende neoadjuvant hormonell behandling med eller utan operation. Kirurgi ger ingen överlevnadsvinst men ger bättre lokal kontroll. Inoperabla hormonreceptornegativa tumörer kan strålbehandlas om patienten inte tål kemoterapi.

Förhoppningen är nu att man kan enas om ett vårdprogram för de äldre kvinnorna som medför att behandlingen blir mer strukturerad, bättre och även möjlig att utvärdera.

INDIVIDUELL STRÅLBEHANDLING

Ingmar Näslund, Karolinska universitetssjukhuset höll en stimulerande föreläsning om strålbehandling efter bröstbevarande kirurgi och han uttryckte sin förhoppning att strålbehandling skall ges på ett individuellt vis. Förmågan att reparera tumörcellerna under pågående strålbehandling är individuell. Avsaknad av hudreaktion vid en konventionell strålbehandling av ett bröst kan vara ett tecken på att dosen är för låg. Tanken är att stråldosen ska kunna göras individuell om man tar hänsyn till hudreaktionen.

Sara Margolin, Karolinska universitetssjukhuset redogjorde för kunskapsläget kring partiell bröstbestrålning. I Sverige ges ännu inte partiell bestrålning av bröst. Tumörceller finns mer än två centimeter från primärtumören hos 43 procent av bröstpatienterna, ett argument som talar starkt emot partiell bestrålning.

I Italien har Umberto Veronesi behandlat 237 kvinnor med engångsstrålning av öppen sårhåla under operation med goda resultat och har endast fått två procent lokala återfall. Någon långtidsuppföljning finns dock ännu inte.



Klassrummet



Irma Fredriksson och Inger Tengrup



Per Karlsson, Britta Arver och Jonas Bergh



Jörgen Nordenström i avspänd diskussion med kursdeltagarna

En mycket viktig studie är NSABP B-39 som pågår. Målet är att 3 000 patienter skall inkluderas i denna fas III-studie där patienter med tumörer mindre än tre centimeter randomiseras antingen till sedvanlig postoperativ strålbehandling av hela bröstet eller till partiell strålbehandling.

Det dröjer många år innan denna studie kan ge besked om värdet av partiell bröstbestrålning och tills vidare blir det inte aktuellt med någon ändring av befintliga strålrutiner.

OM ATT FÖRBYGGA CANCER

Kicki Waller memorial lecture hölls av Jack Cuzick, Boston. Föredraget handlade bland annat om prevention av bröstcancer. Han inledde med en dyster bild av västvärlden där vi gör allt vi kan för att öka incidensen av bröstcancer med sämre livsstil.

Högre BMI, minskad mängd motion, första graviditet vid allt högre ålder och tillägg av hormoner efter menopaus ökar risken för bröstcancer. Kunde man få kvinnor att motionera 3–4 timmar per vecka skulle det minska bröstcancerincidensen med 30 procent.

Om man nu inte kan få folk att motionera kan tamoxifen vara ett alternativ. Den största av tamoxifen-adjutantstudierna, NSABP B1 visade att tamoxifen förhindrade hälften av de hormonreceptorpositiva tumörerna, dessutom minskade tamoxifenbehandling kontralateral bröstcancer med 48 procent.

Riskerna med tamoxifen är välkända. Förutom svettningar finns en risk för att utveckla livmodercancer och för katarakt. Dessa biverkningar är inte negligerbara med tanke på att det gäller preventionsbehandling till friska kvinnor. Förhoppningen att nå lika goda resultat med färre biverkningar med raloxifen har lett till fyra stora randomiserade preventionstudier med raloxifen versus placebo.

Raloxifen förhindrar invasiv bröstcancer lika bra som tamoxifen men är möjligen sämre på att förhindra cancer in situ. Risken för livmodercancer ökar inte med raloxifen, men troligen finns det en viss riskökning för tromboembolisk sjukdom. I Sverige är det inte aktuellt med preventionsbehandling till kvinnor med ökad risk för bröstcancer, de befintliga preparaten har för mycket biverk-

ningar för att detta skall vara ett rimligt sätt att minska bröstcancerincidensen.

DEN VÄSTSVENSKA MUTATIONEN

Per Karlsson, Sahlgrenska sjukhuset, Göteborg talade om ärftlig bröstcancer, vi fick veta att den västsvenska mutationen är cirka 50 generationer gammal. Kvinnor som är mutationsbärare skall kontrolleras med magnetkamera (MRI) av bröstet. MRI är betydligt bättre på att fånga upp tidiga tumörer. Oophorektomi skall helst utföras före 40 års ålder på mutationsbärarna, det leder till att bröstcancerrisken minskar med 50 procent. P-piller minskar risken för äggstockscancer och ökar samtidigt risken

något för bröstcancer hos dessa kvinnor. Framtiden ser ljus ut, upptäckten av PARP har lett till förhoppningen att PARP-hämmare skall få stor betydelse för mutationsbärarna.

Britta Arwer, Karolinska universitetssjukhuset talade om den studie som hon själv delvis ansvarar för: 600 kvinnor med ökad risk för bröstcancer har inkluderats under åren 2001–2006 och följts med mammografi och ultraljud. Undersökningarna har gjorts på olika sjukhus. På så sätt kommer man att kunna få svar på frågan vilken undersökningsmetod som är den bästa när man följer högriskkvinnor. Hittills har man fångat upp 14 bröstcancertumörer.

Yvonne Brandberg, Karolinska universitetssjukhuset redogjorde för mutationsbärarnas upplevelser av profylaktisk mastektomi. 67 procent av kvinnorna var nöjda med operationsresultatet ett år efter operationen. Så många som 50 procent hade problem med sin kroppsuppfattning efter operationen och många beskrev att libidot minskat efter ingreppet.

Sammanfattningsvis var det som alltid ett mycket stimulerande möte i Åre med bra föreläsningar och tillfälle till många givande diskussioner. Ett stort tack till arrangörerna och till de generösa Årebor som gjort mötet möjligt.

ELISABET LIDBRINK, ÖVERLÄKARE, RADIUMHEMMET, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET



PhaSeal®
Protects those who care™

Säker – hela vägen!

Beredning



Administrering



Avfallshantering



PhaSeal är ett unikt slutet system som, vid beredning och administrering av toxiska läkemedel, förhindrar spill och spridning i arbetsmiljön.

Entusiasmen är lätt att förstå. Tidigare fanns cancervården i gamla trånga lokaler från tidigt 1900-tal. Strålbehandlingsavdelningen låg i en fuktig och mörk källare. Men i mars flyttade tumörvården på Universitetssjukhuset i Linköping in ett nybyggt hus präglad av rymd och ljus och en läkande miljö. Den stora satsningen på konstnärlig utsmyckning bidrar till en lättare stämning i huset.

Onkologen i Linköping

KONST, LJUS OCH LUFT LÄTTAR UPP



Ett stort färgstarkt landskap med rapsfält och en blånande sjö som förenas med en blå himmel möter besökaren i entrén. I hissarna kliver man in i antingen ett blomsterhav, en fjärilsäng eller hamnar under en solbelyst insjös vattenspegel. Varje hiss har ett konstverk man blir en del av under färden.

I en hall svävar en skimrande glasin-stallation där hundratals belysta skärvor skiftar färg. Överallt möter tavlor, skulpturer och konstutsmyckningar i det nya huset för tumörsjukvård vid Universitetssjukhuset i Linköping. Entréhallar och väntutrymmen påminner mer om inbjudande hotell- och konferensanläggningar än sjukhus. En stor utomhusgård är utsmyckad med skulpturer och porlande vattenkonst.

BÄTTRE STÄMNING

I den ofta allvarliga vårdssituation som är förknippad med cancer skapar konsten, rymden och ljuset en lugn känsla.

– Flytten till de nya lokalerna har verkligen höjt stämningen bland patien-

terna och personalen, säger Thomas Walz, verksamhetschef på onkologen sedan januari 2007.

– De gamla lokalerna var trånga och svårarbetade.

Det nya huset innebär att vårdinsatserna underlättas.

– Vi har skapat bättre rutiner, bland annat genom effektiviserade vårdflöden. Vi på vårdsidan har fått vara med ända från början i utformningen av det nya huset.

För patienterna innebär de nya lokalerna att flerbäddsrumsrummet ersatts av enkel- eller dubbelrum med möjlighet till extrasäng för en anhörig. Varje rum har egen dusch och fönstren går ända ner till golvet.

Thomas Walz tror att den ljusa och fräscha miljön både kan påverka patienterna positivt och samtidigt skapa en avstressande atmosfär som ökar personalens kapacitet att ge god omvårdnad.

Det nya huset för tumörsjukvård har kostat 600 miljoner kronor. Hela 3 miljoner kronor har satsats på den konstnärliga

utsmyckningen. Huset är den största byggnationen på universitetssjukhuset på många år. Byggnaden är en gemensam investering av landstingen i Östergötland, Jönköping och Kalmar.

Att patienterna stått i fokus för det nya bygget markerades vid invigningen i mars genom att representanter från olika patientföreningar deltog vid bandklippningen.

I byggnaden huserar onkologiska, hematologiska och lungmedicinska kliniken, regionalt onkologiskt centrum, avdelning för radiofysik och smärtenheten.

VIDEOKONFERENS NYTT

Bland nyheterna finns teknik för videokonferenser som utnyttjas bland annat för konkreta patientfall på andra sjukhus i regionen.

– Videokonferenserna bidrar till att öka kunskapsöverföringen mellan läkarna och till att ytterligare fördjupa och förbättra samarbetet kring patienter med cancer i sydöstra sjukvårdsregionen, säger Thomas Walz.



Totalt arbetar cirka 350 personer här. Av dem hör 180 till onkologen. Ungefär 300 patienter behandlas varje dag, varav en tredjedel kommer från landstingen i Jönköping och Kalmar.

Här i sjukvårdsregionen har man visat stor förståelse för det framtida ökade behovet av cancervård och har gjort en framsynt satsning, säger Thomas Walz.

Det är en unik satsning där man samlat de icke-kirurgiska tumörspecialiteterna på ett ställe. Det är en stor fördel att kunna samordna kompetenserna från det patientnära arbetet, forskningen och utbildningen.

Thomas Walz har arbetat vid sjukhuset i nästan 20 år.

Här är beslutsvägarna korta och landstinget och universitetet har lätt att samarbeta.

Han nämner den problembaserade läkarutbildningen som skapades i Linköping 1986 och att universitetet nyligen utsågs till bästa lärosäte av de nylegitimerade läkarna i Sverige.

Onkologiska kliniken i Linköping

Anställda: 180.

Strålningsapparatur: Fyra linjäracceleratorer, intensitetsmodulerad radioterapi, stereotaktisk behandling, Respiratory Gating.

Strålbehandlingar: cirka 2 000 per år.

Vårdavdelning: 29 vårdplatser.
Forskning: För närvarande ett 40-tal kliniska studier.

Patientbesök under 2006: 39 980.

Öppenvård (enskilda patienter): 4 100, varav 1 400 behandlade på strålbehandling.

Slutenvård (vårdavdelning): 1 800 vårdtillfällen.

Här finns stora utvecklingsmöjligheter för läkare, tillägger han.

En av många fördelar för patienterna är att den onkologiska bröstcancervården i Östergötland har koncentrerats till det nya huset. Här samlas nu onkologer runt patienterna, vilka slipper ambulera mellan olika sjukhus i länet.

– Det ökar kvaliteten och säkerheten på vården och betydligt fler bröstcancerpatienter kan nu fullt ut få den medicinska behandlingen av onkologer, säger Thomas Walz.

Bland de många nyheter i vården som det nya huset medför nämner Thomas Walz den onkogenetiska regionmottagningen. Här undersöker man bland annat om det föreligger mutationer i cancergener. Släktingar till en patient kan kollas upp och hittar man arvsanlag kan det motivera tidiga förebyggande insatser. En släkting kan genom en onkogenetisk undersökning också frias från oron att eventuellt bära på canceranlag.

För individer som har en ärftlig belastning att drabbas av cancer innebär



onkogenetiken en möjlighet till individuella uppföljningsplaner och profylaktiska ingrepp.

Allt är ännu inte på plats i huset. I framtiden planeras för en utredningsenhet och en samlad lymfomenhet.

UPP I LJUSET

En enhet inom onkologikliniken som i och med det nya huset bokstavligen fått komma upp i ljuset är strålbehandlingsavdelningen. När överläkare Måns Agrup skall visa vägen stannar han i ett stort atrium, lyfter blicken mot skyn och visar nöjd på den avlånga lanterninen som släpper in det varma solljuset.

– Vi är så tacksamma för allt dagsljus! Vi kommer från en mörk, instängd och fuktig källarmiljö. Men dagens byggteknik gör att strålningsapparaturen inte måste vara insprängd under markytan i bergrum.

Kärnan i strålningsverksamheten är fyra linjäracceleratorer, varav två nya är placerade i rymliga lokaler inredda med ljus träpanel. Måns Agrup förevisar de nya möjligheterna att med röntgenutrustning kunna styra strålningen till ännu högre precision, det som kallas "on board imaging". De senaste modellerna av acceleratorer som står här i Linköping har en extra röntgenkamera.

– Behandlingen blir mer exakt och biverkningarna kan minimeras.

I en simulatoranläggning planeras varje strålbehandling och inställningarna kan göras i förväg.

– Tidsvinsten är uppåt 20 minuter per patient, säger Ann Norlin på strålningsavdelningen.

Avdelningen får snart också en dator-tomograf.

Här ges cirka 2 .000 strålbehandlingar per år. Ungefär 1 300 nya patienter tas emot årligen.

Vid rundvandringen visar Måns Agrup den modernt utrustade brachyterapiavdelningen med två behandlingsrum.



Väntrum, strålbehandlingen

Verksamhetschef Thomas Walz och sköterska Kerstin Hultgren på Onkologkliniken

Personal strålbehandlingen,
från vänster Cano Manuel sektionsledare,
Inger Andersson undersköterska,
Mari Landberg sektionsledare och
Christian Rydberg, sommarvikarie



Här utförs mest behandlingar av prostatacancer. Han är särskilt stolt över den fullt utrustade operationssal som ligger i anslutning.

– Den möjliggör intraoperativa strålbehandlingar då man kan komma ännu närmare behandlingspunkten genom att hålla undan tarmar och inälvor, förklarar han.

Av de 110 miljoner kronor som investerats i ny utrustning i tumörvårdshuset har merparten använts till strålbehandlingsavdelningen. En del av det nya kommer att installeras framöver, men exempelvis intensitetsmodulerad radioterapi, IMRT, där man kan variera och forma strålområdet efter tumörens form, har redan tagits i drift i begränsad omfattning. Den kommer att bli rutinbehandling under hösten.

Stereotaktisk behandling är också på väg. Den innebär att strålning kan ges från fler håll än normalt, vilket bland annat förbättrar behandling i hjärna och lungor.

Avdelningen kommer också att få Respiratory Gating, en apparatur som känner av bröstkorgens rörelser vid andning och automatiskt slår på och av strålningen vid rätt respektive fel läge.

– Det är lyxigt med all ny modern utrustning, men vi behöver fler specialisläkare för att optimalt kunna utnyttja den, säger Måns Agrup med tydlig signal till läkarstuderande.

MINDRE SPRING

Eva Amberin, vårdenhetschef på onkologens vårdavdelning, visar runt och hon framhåller hur huset och avdelningen från början är byggda för patientnära vård.

– Det låter ju egentligen självklart att vården skall vara patientnära, men tidigare byggde man sjukhus med andra utgångspunkter.

Här lyser den stora centrala sköterskeexpeditionen och allt springande hit och dit med sin frånvaro. I stället är avdel-

ningen indelad i en handfull moduler där två sjuksköterskor och en undersköterska ansvarar för respektive modul med 8–9 patienter. Totalt har avdelningen 29 vårdplatser.

Alla telefonsamtal går till en samordnare i receptionen som skickar samtalen vidare direkt till rätt person.

– Grundtanken är att ta bort administrativa uppgifter från vårdpersonalen så att de kan ägna mesta möjliga tid åt patienterna. Det ökar kvaliteten på omvårdnaden och det blir ett närmare samarbete mellan undersköterskor och sjuksköterskor.

Finns det inte risk för ett "vi och de"-tänkande mellan arbetslagen på modulerna?

– Nej, svarar Eva Amberin. Personalen cirkulerar mellan modulerna.

En praktisk detalj som Eva pekar ut är de förvaringsskåp för förbrukningsmaterial som finns inbyggda i väggen utanför varje patientrum. Det är genomräckningsskåp som nås även innifrån rummen och fylls på kontinuerligt av en extern firma.

– Fördelarna här är många. Det blir mindre spring i korridorer, en lugnare arbetsmiljö och därmed mer koncentration och kraft som kan ägnas patienterna.

"KRÄKGRUPPEN"

En viktig del av cancerbehandlingen är att följa upp patienternas allmäntillstånd med fokusering på illamående och kräkningar. Kunskap om detta påverkar utformningen av strålnings- och cytostatikabehandlingarna och ordinerings av läkemedel mot illamående (emesi).

På onkologiska kliniken i Linköping har man skapat ett så kallat emesisregister. Det introducerades 2005 och har rönt stort intresse på flera cancerkliniker i Sverige.

– Det kan kallas ett antikräkningsinstrument, säger sjuksköterskan Britt Andersson som ansvarar för registret.





Brachyterapiavdelningen, Strålbehandlingen
Onkologisjuksköterska Boel Lindberg och
Sara Elehed som patient.



Onkologklinikensvårdavdelnings Modul pl.12
från vänster Vårdenhetschef Eva Amberin,
sjuksköterska Madeleine Rasic,
undersköterska Anna-karin Melin och
sjuksköterska Mia Benderius



Sjuksköterska
Britt Andersson med patient
går igenom enkät.



Prof/Överläkare
Charlotta Dabrosin

Systemet kallas LINES och består av evidensbaserade riktlinjer för antiemetikaordination (läkemedel mot illamående), patientdagböcker samt en databas för att kunna följa upp och utvärdera effekten av riktlinjerna. Antiemetikariktlinjerna är uppdelade efter allmänonkologiska och gynekologiska behandlingsregimer och omfattar de vanligast förekommande cytostatikabehandlingarna. De revideras kontinuerligt, senast hösten 2006.

Redan 1999 började man dela ut dagböcker till patienterna där de fyller i uppgifter om illamående, kräkning och välbefinnande.

– I och med registret har vi kompletterat dagboken med en databas där vi kan följa upp både på individ- och grupp-nivå. Vi får snabb utvärdering i realtid.

Det finns nu över 7 000 dagböcker registrerade i databasen och illamående och kräkningar har minskat för flertalet patientgrupper sedan de första antiemetikariktlinjerna togs i bruk i april 2000.



Mayne 0609 A

Oxaliplatin Mayne

Ett generiskt alternativ

Mayne Pharma har som huvudmålsättning att ta fram generiska alternativ till redan etablerade produkter, framförallt inom onkologi.

Oxaliplatin Mayne 5 mg/ml pulver till infusionsvätska, lösning är ett nytt cytostatikum från Mayne Pharma. Oxaliplatin Mayne är ett generikum till Eloxatin®.

Läkemedelsform: Pulver till infusionsvätska, lösning

Indikation: Oxaliplatin i kombination med 5-fluorouracil (5-FU) och folinsyra (FA) är indicerat för: Behandling av metastaserande kolorektalcancer.

Förpackningstorlek: 50 mg injektionsflaska: en injektionsflaska innehåller 50 mg oxaliplatin för rekonstitution i 10 ml lösningsmedel.

100 mg injektionsflaska: en injektionsflaska innehåller 100 mg oxaliplatin för rekonstitution i 20 ml lösningsmedel.

För mer information se www.fass.se

Mayne Pharma (Nordic) AB
Box 34116, 100 26 Stockholm
Tel. 08-672 85 00, info@se.maynepharma.com

www.maynepharma.com

Cancer Care Solutions





Överläkare Måns Agrup

Emesisregistret kan komma att användas som kvalitetsregister enligt Soci-alstyrelsens normer.

Enligt Britt Andersson är det unikt i världen att använda ett sådant här register i den kliniska verksamheten.

– Med hjälp av utvärderingen kan vi snabbt ändra våra läkemedelsregimer för patienterna och ge dem bättre livskvalitet under behandlingen.

– Patienterna fyller gärna i uppgifterna i sin dagbok. De känner sig uppmärksammade.

Registermallen finns utlagd på internet och andra kliniker i landet kan anmäla sig för att få använda registret. I Linköping är det en särskild antiemetikagrupp, populärt kallad "kräkgruppen", med läkare och sköterskor som hanterar frågor kring registret.

– Vi vill få med flera onkologkliniker, säger Britt Andersson. Hittills används emesisregistret på onkologiklinikerna i Jönköping, Borås och Sundsvall. Hematologen på Karolinska sjukhuset och i Linköping skall ansluta sig till registret under hösten.

STIMULERA FORSKNING

Onkologikliniken vid Universitetssjukhuset i Linköping är naturligtvis involverad i en hel del forskningsprojekt, både kliniska läkemedelsstudier och akademisk grundforskning. Kliniken deltar för närvarande i ett 40-tal kliniska studier, varav hälften är akademisk forskning. Tyngdpunkten ligger på bröstcancer, mag- och tarmcancer och gynekologisk cancer.

En gemensam klinisk prövningsenhet samordnar de kliniska forskningsprojekten och underlättar samarbetet mellan klinikerna. Här finns nio specialutbildade forskningssjuksköterskor, varav en är diplomerad.

Nyss avgångne professorn Bo Nordensköld var den som byggde upp forskningen kring främst bröstcancer, även på nationell nivå. Nyttillträdd professor i onkologi är Charlotta Dabrosin, själv specialist inom gynekologisk cancer och forskare inom bröstcancer.

– Min främsta uppgift är att försöka stimulera till så mycket forskning som möjligt. Det nya fina huset känns som en bra nystart även för forskningen. Uni-

versitetets institution för onkologi har i de nya lokalerna blivit mer integrerad med kliniken.

– Jag vill göra ämnet onkologi mer attraktivt för studenterna under grundutbildningen så att vi tryggar återväxten av specialister i onkologi. En stor och viktig uppgift är också att stimulera de yngre kollegorna till att börja forska och genomgå en forskarutbildning.

Till institutionen är även två professorer knutna med inriktning på preklinisk forskning, vilket skapar goda förutsättningar för translationella projekt tillsammans med kliniker, säger Charlotta Dabrosin och skyndar till en disputation.

Det nya och konstfyllda huset för tumörvård kan säkert bidra till att locka såväl studenter som personal till Linköping. En av alla tavlor har titeln "Innesluten expansion". Det kanske är en bra beskrivning av framtiden i det nya huset.



Patienter under cancerbehandling tappar oftast mer än bara hår.

Att cancersjukdom och efterföljande behandling ofta medför att man förlorar aptit och minskar i vikt är ingen nyhet. Vad som sannolikt inte är lika känt är att 5–23 procent avlider som en konsekvens av sin avmagring snarare än av tumörtillväxt i livsviktiga organ¹. Tack vare framgångsrik forskning finns i dag ett rikt utbud av effektiva nutritionsprodukter att ge och förskriva till dessa patienter; allt ifrån anpassad peroral föda till kompletta enterala och parenterala nutritionslösningar. Det känns hoppfullt tycker vi.

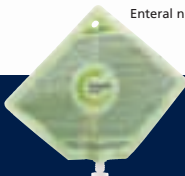
¹ F Bozzetti, M.F. von Meyenfeldt, Basics in Clinical nutrition 2004



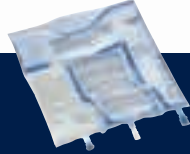
Näringsdrycker



Enteral nutrition



Parenteral nutrition



Infusionsterapi, klinisk nutrition och medicinsk teknik.

Kundservice: 020-116 68 44, kundservice@fresenius-kabi.com, www.fresenius-kabi.se

 **Fresenius
Kabi**
Caring for Life



NATIONELLA NÄTVERKET FÖR SJUKSKÖTERSKOR INOM BRÖSTCANCERVÅRD

Med målet att öka den nationella vårdkvaliteten

Nationella nätverket för sjuksköterskor inom
bröstcancervård arbetar med att förbättra vården för
kvinnor med bröstcancer. Här presenterar
bröstsjuksköterskorna **Monica Ericson** och
Elisabet Rados nätverket.



Nätverket bildades 2001 och arbetar som en självständig, professionell grupp inom Riksföreningen för sjuksköterskor i cancervård. Nätverket jobbar med att inhämta, utveckla och sprida kunskap och erfarenhet inom intresseområdet bröstcancer och bröstcancervård. Målet är att öka den nationella vårdkvaliteten för kvinnor som får diagnosen bröstcancer. Mycket arbete sker på regional nivå, som sedan lyfts till det nationella nätverket för att skapa gemensamma riktlinjer.

Nätverket har en ledningsgrupp som består av två representanter från varje region och en representant från Regionalt onkologiskt centrum (ROC) Uppsala. Två representanter från ledningsgruppen sitter med i Svenska bröstcancergruppen (SweBCG). Representanterna i ledningsgruppen har en bred kompetens. De presenterar både kirurgi och onkologi, med arbetsplatser både på mottagning och vårdavdelning.

OMDISKUTERAD TITEL

Ledningsgruppen i nationella nätverket har arbetat mycket med att förtydliga bröstsjuksköterskans roll, titel och vilken utbildning som krävs. Titeln bröst-sjuksköterska är omdiskuterad då våra arbetsuppgifter ser väldigt olika ut på olika arbetsplatser och i olika delar av landet. Eusoma (European society of mastology) använder titeln "Breast care nurse". Titeln ska på ett enkelt sätt beskriva för allmänheten vad vi arbetar med. Just nu pågår en inventering av yrkesrollen och utbildningen i Europa, som underlag för arbetet med en gemensam och enhetlig utbildning och yrkesroll även i Sverige.

I dag finns en 15-poängs utbildning "Specifik omvårdnad och medicinsk vård av patienter med bröstcancer" som är en distansutbildning från Linköpings universitet (www.liu.se/utbildning/kurs/8FA005). Nätverket samarbetar även med BRO (Bröstcancerföreningarnas

riksorganisation). Detta samarbete ser på regional nivå väldigt olika ut och är ett arbete som behöver utvecklas på många plan.

I flera regioner har de regionala nätverken och olika arbetsgrupper arbetat med regionala vård- och omvårdnadsprogram för att öka kvaliteten på bröstcancervården. Vård- och omvårdnadsprogrammen fungerar som riktlinjer i omhändertagandet av bröstcancerkvinnor. I dag finns också ett nationellt vårdprogram utformat av SweBCG.

UTBILDNING FÖR SJUKSKÖTERSKORNA

Varje år anordnar ledningsgruppen i nationella nätverket ett utbildningstillfälle för alla sjuksköterskor inom intresseområdet. Vartannat år sker detta i samband med SOTA-dagarna (State of the art; bröstcancer) som anordnas av SweBCG. I år går SOTA-dagarna av stapeln den 25–26 oktober i Malmö. Onsdagen den 24 oktober inbjudes till en eftermiddag

Nätverkets representanter:

Södra

Karina Sandström

e-post: karina.sandstrom@helsingborgslasarett.se

Renita Lönnblad

e-post: renita.lonnblad@skane.se

Sydöstra

Christina Arin-Åkesson

e-post: christina.arin-akesson@lj.se

Margaretha Gunnarsson

e-post: margaretha.gunnarsson@lio.se

Västra

Maria Uddén Reimers

e-post: maria.uddén_reimers@vgregion.se

Helena Setterberg

e-post: helena.setterberg@vgregion.se

Stockholm/Gotland

Agneta Eriksson

e-post: agneta.eriksson@karolinska.se

Eva Gustavsson

e-post: eva.g.gustavsson@karolinska.se

Uppsala/Örebroregionen

Monica Ericson

e-post: monica.ericson@dll.se

Elisabet Rados

e-post: elisabet.rados@ltv.se

Annika Lidin-Lindqvist

e-post: annika.lidin.lindqvist@akademiska.se

Norra

Anette Gustavsson

e-post: anette.gustavsson@nll.se

Britt Andersson

e-post: britt.y.andersson@lvn.se



dag med bland annat Leslie Fallowfield, professor i psykosocial onkologi, Yvonne Wengström ordförande i EONS (European oncology nursing society) och Helena Jernström, forskarassistent, Institutionen för kliniska vetenskaper, Lund. I samband med tidigare utbildningstillfällen har intresset varit mycket stort och sjuk-

sköterskor i bröstcancervård från hela landet har deltagit.

Arbetet i det nationella nätverket känns meningsfullt och det finns hela tiden nya projekt att arbeta vidare med för att förbättra vården för kvinnor med bröstcancer.



Från vänster Karina Sandström Helsingborg, Annika Lidin-Lindqvist ROC Uppsala, Elisabeth Rados Västerås och Monica Ericsson Eskilstuna.

MONICA ERICSON, BRÖSTSJUKSKÖTERSKA, ONKOLOGKLINIKEN SÖRMLAND, MÄLARSJUKHUSET, ESKILSTUNA



ELISABET RADOS, BRÖSTSJUKSKÖTERSKA, KIRURGKLINIKEN, CENTRALLASARETTET, VÄSTERÅS



Till patienter med KML eller Ph+ ALL

I was
resistant or intolerant

I am
turning to SPRYCEL®

SPRYCEL®
dasatinib

SPRYCEL® Indikation¹

För behandling av vuxna med KML i kronisk, accelererad eller blastfas med resistens eller intolerans mot tidigare behandling inklusive imatinib.

Sprycel är också indicerat för behandling av vuxna med Ph+ ALL och KML i lymfoid blastfas med resistens eller intolerans mot tidigare behandling.

SPRYCEL® (dasatinib) filmdragerade tabletter innehållande 20 mg, 50 mg respektive 70 mg dasatinib. ATC-kod: L01XE06.

För fullständig indikationstext och övrig produkt- och förskrivningsinfo, se www.fass.se

¹ Produktresumé november 2006



Bristol-Myers Squibb

Box 15200, 167 15 Bromma www.bms.se

fortfarande lika revolutionerande

standardbehandling vid HER2-positiv bröstcancer

Herceptin® (trastuzumab) är den enda behandlingen specifikt riktad mot HER2-positiv bröstcancer som har visat att den signifikant förlänger den sjukdomsfria och totala överlevnaden vid såväl tidig som metastaserad bröstcancer.¹⁻⁴ Internationella och nationella behandlingsriktlinjer rekommenderar behandling med Herceptin vid HER2-positiv bröstcancer.^{5,6}



Herceptin®
trastuzumab
Precision • Power • Promise

Referenser: 1) Smith I, et al. Lancet 2007; 369: 29-36. 2) Marty M, et al. J Clin Oncol 2005;23:4265-74. 3) Slamon DJ, et al, N Engl J Med, 2001;344:783-92. 4) Cook-Bruns N. Oncology 2001; 61 [Suppl 2]: 58-66. 5) Nationella riktlinjer för behandling av bröstcancer 2007. www.swebcg.roc.se 6) Goldhirsch JH, et al. Ann Oncol 2005;16:1569-833.

Herceptin® (trastuzumab) är en monoklonal antikropp.

Indikationer: Herceptin bör endast användas till patienter vilkas tumörer antingen överuttrycker HER2 eller har HER2 genamplifiering påvisad med en tillförlitlig och validerad metod.

Tidig bröstcancer: Herceptin är indicerat för behandling av patienter med HER2-positiv tidig bröstcancer efter kirurgi, kemoterapi (neoadjuvant eller adjuvant) och strålbehandling.

Metastaserad bröstcancer: a) som monoterapi för behandling av de patienter som har fått åtminstone två kemoterapiregimer mot metastaserad sjukdom. Tidigare kemoterapi måste ha inkluderat åtminstone ett antracykline och ett taxanpreparat såvida inte sådana behandlingar är olämpliga för dessa patienter. Hormonreceptorpositiva patienter måste också ha sviktat på hormonterapi, såvida inte sådan behandling är olämplig för dessa patienter.
b) i kombination med paklitaxel för behandling av de patienter som inte fått kemoterapi mot metastaserad sjukdom och för vilka ett antracyklinepreparat ej är lämpligt.
c) i kombination med docetaxel för behandling av de patienter som inte fått kemoterapi mot metastaserad sjukdom.
d) i kombination med en aromatashämmare för behandling av postmenopausala patienter med hormonreceptorpositiv metastaserad bröstcancer som inte tidigare behandlats med trastuzumab.

Förpackningar: Herceptin 150 mg. Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning trastuzumab. För övrig information se www.fass.se.