

Onkologi

i sverige • den oberoende
tidningen för
svensk cancervård

**P73 – En gen med
många funktioner**

**Nya effektiva
läkemedel vid
B-cellslymfom**

**Slips och förhör på
Memorial Sloane
Ketterings sarkom-
centrum**

EHA-kongressen Stockholm:

Nya lovande terapier



Mer än sju års samlad klinisk erfarenhet av njurcellscancer och levercellscancer*



Bayer HealthCare

Bayer AB. Box 606. 169 26 Solna. Tel. 08-580 223 00.

 **Nexavar®**
(sorafenib) tabletter

* Levercellscancer: Nexavar är indicerat för behandling av patienter med levercellscancer (se avsnitt 5.1 i SPC).
Njurcellscancer: Nexavar är indicerat för behandling av patienter med avancerad njurcellscancer som sviktat på tidigare interferon-alfa- eller interleukin-2-baserad behandling eller som ej anses lämpliga för sådan behandling.

Nexavar® (sorafenib) 200 mg filmdragerad tablett. **Rx, F.** **Indikationer:** Nexavar är indicerat för behandling av patienter med levercellscancer. Nexavar är indicerat för behandling av patienter med avancerad njurcellscancer som sviktat på tidigare interferon-alfa- eller interleukin-2-baserad behandling eller som ej anses lämpliga för sådan behandling. **Varning och försiktighet:** Hand-fotsyndrom, hudutslag, fatigue, illamående, diarré och blödningar är de vanligaste biverkningarna med Nexavar. **Farmakoterapeutisk grupp:** Cytostatiska/cytotoxiska medel, proteinkinashämmare, ATC-kod: L01XE05. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. Läs bipacksedeln för fullständig information. **Datum för senaste översyn av SPC:** Februari 2013. För övrig information inklusive varningar, pris och kontaktuppgifter, se www.fass.se



Håll koll på nästa medicinpristagare

Hoppas ni haft en lika solig och skön sommar som vi på redaktionen. Korrekturläsning blir sällan angenämare än i skuggan av ett träd med en tillbringare flädersaft med massor av is, och med vågskvalp i bakgrunden.

Den här gången erbjuder vi bland mycket annat ett fylligt reportage från Europeiska hematologikongressen (EHA) som genomfördes i Stockholm i mitten av juni. Under kongressen hölls som vanligt en del satellitmöten varav ett gav en inblick i arbetet bakom Nobelpriset i fysiologi eller medicin. För dig som vill gissa nästa pristagare är ett tips att hålla koll på från vilka medicinområden de personer som är adjungerade till Nobelkommittén kommer, enligt professor Gösta Gahrton som föreläste vid ett seminarium på Nobelmuseet.

Du hittar även ett par artiklar med patientperspektiv och som vanligt några forskningsartiklar.

Vår redaktionsrådsmedlem Elisabet Lidbrink har tillsammans med kollegor från Karolinska universitetssjukhuset besökt Memorial Sloan-Ketterings sarkomcenter i New York. Den svenska delegationen fick både dela med sig av sina kunskaper och ta del av ett varierat program föreläsningar.

Trevlig läsning!

Patrik Gustavsson
Chefredaktör

redaktionsråd



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



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



Elisabet Lidbrink
Överläkare
Radiumhemmet
Karolinska Universitets-
sjukhuset

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

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



Onkologi i Sverige är TS-kontrollerad
Upplaga 9200 exemplar

Har du mCRC patienter som progredierat efter 1L FOLFOX?

Har du mCRC patienter som skall få 2L FOLFIRI?

Lägg då till ZALTRAP® (aflibercept) som på denna patientgrupp visat;

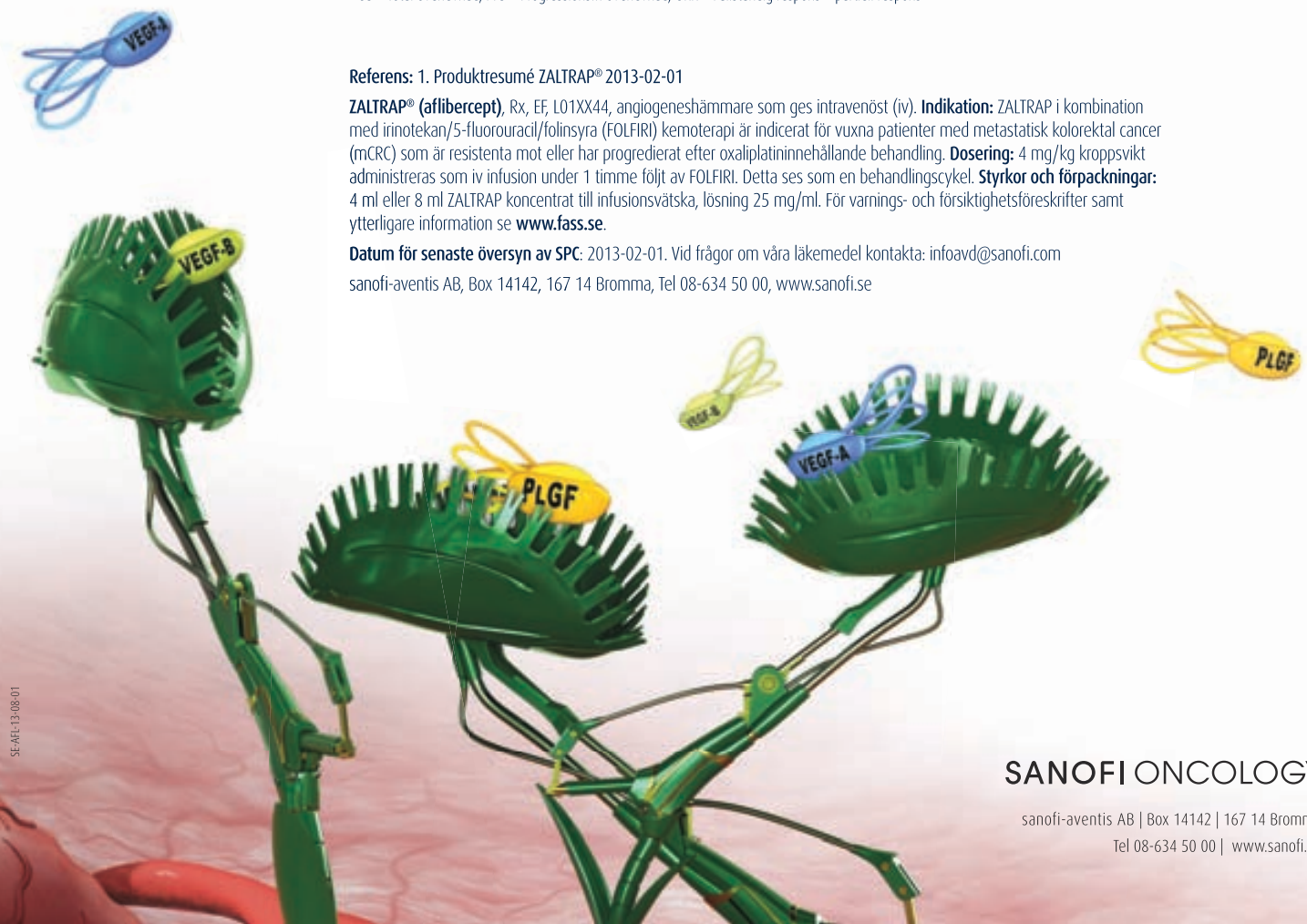
- ◆ Median OS*; 13,5 månader (vs. 12,1 månader med enbart FOLFIRI)¹
- ◆ Median PFS*; 6,9 månader (vs. 4,7 månader med enbart FOLFIRI)¹
- ◆ ORR*; 19,8 % (vs. 11,1 % med enbart FOLFIRI)¹

* OS = Total överlevnad, PFS = Progressionsfri överlevnad, ORR = Fullständig respons + partiell respons

Referens: 1. Produktresumé ZALTRAP® 2013-02-01

ZALTRAP® (aflibercept), Rx, EF, L01XX44, angiogeneshämmare som ges intravenöst (iv). **Indikation:** ZALTRAP i kombination med irinotekan/5-fluorouracil/folinsyra (FOLFIRI) kemoterapi är indicerat för vuxna patienter med metastatisk kolorektal cancer (mCRC) som är resistent mot eller har progredierat efter oxaliplatinnehållande behandling. **Dosering:** 4 mg/kg kroppsvikt administreras som iv infusion under 1 timme följt av FOLFIRI. Detta ses som en behandlingscykel. **Styrkor och förpackningar:** 4 ml eller 8 ml ZALTRAP koncentrat till infusionsvätska, lösning 25 mg/ml. För varnings- och försiktighetsföreskrifter samt ytterligare information se www.fass.se.

Datum för senaste översyn av SPC: 2013-02-01. Vid frågor om våra läkemedel kontakta: infoavd@sanofi.com
sanofi-aventis AB, Box 14142, 167 14 Bromma, Tel 08-634 50 00, www.sanofi.se





Patientperspektiv

Bemötande i vården
– patientens perspektiv
Eva-Maria Strömsholm

14

Fråga psykologen
om cancer
Maria Hellbom

54

Forskning

P73 – En gen med många
funktioner
Margareta Wilhelm

20

Kartläggning av ursprungs-
cellens betydelse för gliom
Lene Uhrbom

24

På- och avknapp för viktig
tumörsuppressorgen
identifierad
Dan Grandér och Per Johnsson

36

Referat

Praktisk läkemedelsuppföljning
i klinisk vardag
Johan Lundberg

32

Nya effektiva läkemedel
vid B-cellslymfom
Hans Hagberg

58

Akuta blastkriser kräver
nytänkande
Sten Erik Jensen

70

Arbetet bakom Nobelprisen:
Särskilt glad när kliniker
belönas
Sten Erik Jensen

75

EHA-kongressen Stockholm:
Nya lovande terapier
Anders Nystrand

78

Njuncancer

Unik registerstudie följer
cancerpatienten genom
registren
Thomas Wahlgren och Börje Ljungberg

40

Sarkom

Slips och förhör på Memorial
Sloane Kettering
Elisabet Lidbrink

48

Bröstcancer

Låg risk för komplikationer
av kirurgi efter neoadjuvant
kemoterapi
Elisabet Lidbrink

62

Utbildningar/ Stipendier

LC - Ronden
Benhälsa vid cancer

89

90

Redaktörens rader

3

Redaktionsråd

4

Notiser

8

Pamorelin (triptorelin)

Vid behandling av avancerad prostatacancer

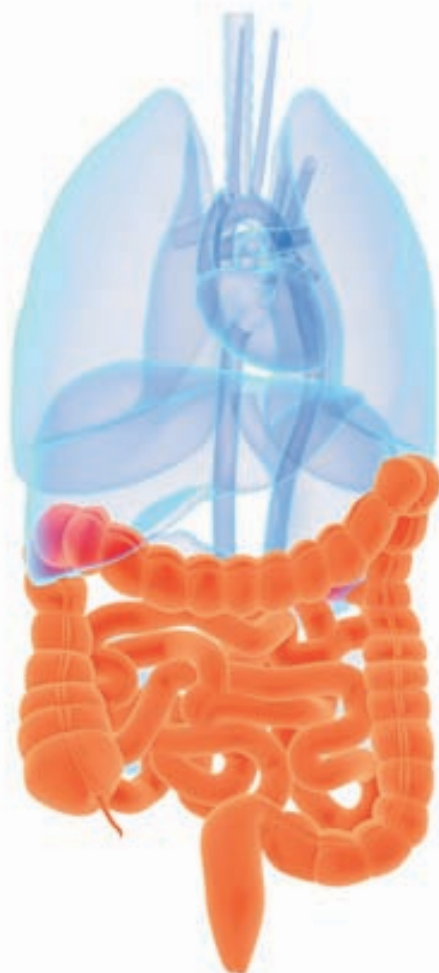


1 månad
3 månader
6 månader

3,75mg
11,25mg
22,5mg

Pamorelin (triptorelin) 3,75, 11,25 och 22,5 mg, pulver och vätska till injektionsvätska, depotsuspension. **Farmakoterapeutisk grupp:** Gonadotropinfrisättande hormonanalog. **ATC-kod:** L02AE04. **Indikation:** Pamorelin 3,75 mg är indicerat för behandling av avancerad prostatacancer, central pubertas praecox och symptomlindring vid endometrios. Pamorelin 11,25 mg och 22,5 mg är indicerat för behandling av lokalt avancerad eller metastaserande hormonberoende prostatacancer. **Dosering:** Rekommenderade doser: För 3,75 mg triptorelin; 1 injektionsflaska en gång i månaden. För 11,25 mg triptorelin; 1 injektionsflaska var tolfte vecka. För 22,5 mg triptorelin; 1 injektionsflaska var sjätte månad (24 veckor). Samtliga beredningar ges som en enskild intramuskulär injektion **Status:** Receptbelagt. **Förpackningsstorlek:** Injektionsflaska: 3,75, 11,25 och 22,5mg. **Förmån:** Ingår i läkemedelsförmånen. **Innehavare av marknadsföringstillstånd:** Institut Produits Synthèse (IPSEN) AB, Färögatan 33, 164 51 Kista. Texten är baserad på produktresumé för Pamorelin 3,75, 11,25 och 22,5 mg daterade 2011-08-17, 2011-10-21 respektive 2011-10-04. För ytterligare information och prisuppgift se www.fass.se

05030/p/201202



Stivarga rekommenderas för behandling av spridd tarmcancer

Den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA:s vetenskapliga kommitté rekommenderar godkännande av marknadsföringstillstånd för Stivarga (regorafenib) tabletter för behandling av patienter med spridd kolorektalcancer, som tidigare genomgått andra behandlingar. Beskedet grundas på de positiva resultaten från den multinationella fas III-studien CORRECT (Colorectal cancer treated with regorafenib or placebo after failure of standard therapy).

CORRECT-studien utvärderade regorafenib jämfört med placebo hos patienter med metastaserad kolorektalcancer vars sjukdom progredierat efter godkända standardbehandlingar. Studieresultaten visade att regorafenib signifikant förbättrade både överlevnad och progressionsfri överlevnad jämfört med placebo. (Källa: Bayer)

Subkutan Herceptin rekommenderas för HER2-positiv bröstcancer

EMA:s vetenskapliga råd är positivt till att en ny beredning av Herceptin som ges subkutan godkänns för behandling av kvinnor med HER2-positiv bröstcancer. De stora fördelarna med subkutan Herceptin är att behandlingen är enklare och spar tid för både patienter och vårdpersonal. Dagens behandling ges intravenöst genom dropp och den tar 30–90 minuter. Den nya beredningsformen med subkutan Herceptin tar 2–5 minuter. (Källa: Roche)

Adcetris godkänt med begränsning

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) har beslutat att Adcetris ska ingå i högkostnadsskyddet, dock med begränsning. Adcetris (brentuximab vedotin) är avsedd att användas hos vuxna patienter med Hodgkins lymfom och storcelligt anaplastiskt lymfom. Läkemedlet innehåller en human monoklonal antikropp tillsammans med ett toxin. Antikroppen letar upp cancercellerna och släpper toxinet inuti cellerna, vilket leder till att dessa slutar dela sig och dör.

Men TLV bedömer att det finns en osäkerhet kring hur det faktiska utfallet kommer att bli i den kliniska vardagen. Om användningen inte stämmer överens med användningen i de kliniska studierna, kan frågan om läkemedlets kostnadseffektivitet komma i ett annat läge. Därför förenas beslutet med villkoret att företaget ska komma in med en hälsoekonomisk analys. Analysen ska ta hänsyn till de studier som ska visa de långvariga effekterna av Adcetris och hur användningen blir i klinisk praxis. (Källa: TLV)



Ny metod läser den genetiska koden direkt i tumörvävnad

Korrekt diagnosmetoder är avgörande när man ska välja rätt behandling för cancerpatienter. För första gången är det nu möjligt att läsa den genetiska koden hos enskilda cancerceller på deras ursprungliga plats i vävnaden. Resultaten publiceras i Nature Methods.

Forskningsgruppen under ledning av Mats Nilsson, professor i biokemi/molekylär diagnostik vid Stockholms universitet, har sedan början av år 2000 arbetat med att utveckla nya diagnosmetoder som grundar sig på analys av genetisk information (DNA och RNA) i celler och kroppsvätskor. Under denna tid har det skett en snabb utveckling av DNA-sekvenseringsteknik, vilket har revolutionerat den storskaliga biologiforskningen.

Metoden som utvecklats av Mats Nilsson och de andra forskarna vid Science for Life Laboratory (SciLifeLab) använder sig av sekvensering för att studera ett flertal olika markörer och mutationer samtidigt. Här analyseras 39 olika RNA-molekyler i samma vävnad och ger en mer komplett bild än de mödosamma standardmetoder som används av patologer i dag. (Källa: Stockholms universitet)

Magkänsla: Novartis inom NET

Den första och
enda somatostatin-
analogen med
bevisad tumör-
kontroll.¹



Signifikant
förlängd PFS
vid behandling av
avancerad NET i
pankreas.¹



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

Referens: 1. FASS.se – Sandostatin LAR.

Sandostatin LAR (oktreotid, Rx, F). **Indikationer:** Symtomatisk behandling av patienter med funktionella neuroendokrina tumörer i mage, tarm och bukspottskörtel. Behandling av patienter med avancerad neuroendokrin tumör utgående från midgut eller med okänd primär lokalisering där tumör av icke midgut typ har uteslutits. Symtomatisk behandling och sänkning av plasmanivåer av tillväxthormon och IGF-I hos patienter med akromegali där kirurgisk behandling, strålning eller dopaminagonister ej gett tillfredsställande resultat eller bedömts olämpliga. **Dosering:** Får endast ges som djup intragluteal injektion. Initialdos 20 mg med 4 veckors intervall i 3 mån. Dosen justeras därefter beroende på serumkoncentration av tillväxthormon, IGF-I och kliniska symtom. **Förpackning:** Pulver (10, 20 och 30 mg) och vätska till injektionsvätska, suspension. För pris, se www.fass.se. Produktresumén uppdaterad 2012-08-15. ATC-kod HOICB02. För fullständig information se www.fass.se.

Afinitor: R F ATC kod: L01XE10. **Indikationer:** Hormonreceptorpositiv avancerad bröstcancer. Afinitor är indicerat för behandling av hormonreceptorpositiv och HER2/neu-negativ avancerad bröstcancer hos postmenopausala kvinnor utan symtomatisk visceral sjukdom i kombination med exemestan i samband med recidiv eller sjukdomsprogress efter tidigare behandling med en icke-steroid aromatashämmare. Neuroendokrina tumörer med ursprung från pankreas. Afinitor är indicerat för behandling av inoperabel eller metastaserande, väl eller måttligt differentierade, neuroendokrina tumörer med ursprung från pankreas hos vuxna med progredierad sjukdom. Njurcellscancer Afinitor är indicerat för behandling av patienter med avancerad njurcellscancer, där sjukdomen har progredierat under eller efter behandling med VEGF-hämmare. **Beredning:** tablett 5 och 10 mg. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot rapamycinderivat. Graviditet. **Varningar och försiktighet:** Afinitor har immunosuppressiva egenskaper. Afinitor rekommenderas endast hos patienter med svår leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh C) om den potentiella nyttan överväger risken. Afinitor skall ej ges vid samtidig behandling med levande vaccin. Hos patienter med galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption bör Afinitor undvikas. Försiktighet bör iakttas före och efter kirurgiskt ingrepp pga. försämrad sårhäkning. Afinitor kan påverka njurfunktionen. För ytterligare information beträffande: pris, dosering, varningar, försiktighet, biverkningar och hantering se, www.fass.se. Senaste översyn av Produktresumé 2012-12-18.



Molekylär strömbrytare styr självslukande cellers öde

I en ny studie som publiceras i tidskriften Nature presenteras en tidigare okänd mekanism i cellkärnan som styr om cellen dör eller överlever autofagocytos, en process som kan liknas vid att cellen äter upp delar av sig själv. Något oväntat upptäcktes att en signalkedja i kärnan fungerar som ett slags molekylär strömbrytare, som styr om cellen dör eller överlever. Inne i cellkärnan är DNA packat genom att det är rullat kring så kallade histonproteiner. Olika enzymer kan fästa kemiska grupper, acetylgrupper, på histonproteiner. Sådan histonmodifiering är en typ av epigenetisk reglering, som kan påverka genuttrycket utan att den genetiska sekvensen i DNA har ändrats. Modifieringen av histonproteiner är en dynamisk process, eftersom vissa enzymer sätter dit acetylgrupperna och andra enzymer tar bort dem.

Forskarna undersökte hur utfallet av autofagocytosprocessen påverkas av acetyleringen av histon H4. Under autofagocytos minskade acetylering av histon H4, vilket ledde till minskat uttryck av autofagocytos-relaterade gener. Om den här specifika histonmodifieringen blockerades dog de autofagocyterande cellerna.

Upptäckten kan öppna upp för nya möjligheter att påverka processen, som är inblandad i en mängd olika sjukdomstillstånd som cancer, diabetes, fetma, hjärt-kärlsjukdomar, tillstånd med kronisk inflammation, alzheimers och parkinsons. Processen är även inblandad i fysiologisk anpassning vid träning, immunsystemets utveckling och åldrandet. (Källa: KI)

Ny livsförlängande behandling för multipelt myelom godkänd

Den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA har godkänt pomalidomid Celgene i kombination med dexametason för behandling av multipelt myelom. Pomalidomid Celgene har både visat sig förlänga patienters liv och hålla sjukdomen under kontroll under en längre tid. Under studien som EMA:s godkännande baseras på (MM-003) och efter att de första studieresultaten erhöles, erbjöds de patienter som inte fick pomalidomid Celgene att byta till behandlingsgrupp, eftersom effekten av denna behandling var signifikant bättre än standardbehandling. I och med EMA:s godkännande är pomalidomid Celgene i kombination med Dexametason nu godkänd som behandling i EU av relapserande (återfall) eller refraktärt (svarar ej på behandling) multipelt myelom hos vuxna patienter som har fått minst två tidigare behandlingar, inklusive både lenalidomid och bortezomib, och som har uppvisat försämrat sjukdomstillstånd efter den sista behandlingen. Pomalidomid Celgene kommer att lanseras under namnet Imnovid i Europa, och behandlingen väntas bli tillgänglig för svenska patienter under hösten 2013. (Källa: Celgene)

Kunskap om proteiner kan förbättra bröstcancerbehandling

Forskare vid Karolinska institutet har identifierat ett protein som kan hjälpa läkare att välja rätt behandling för patienter med hormonberoende bröstcancer. I en studie som publiceras i Nature Communications visas att högre nivåer av proteinet retinoinsyrareceptor alfa (RARA) i brösttumörer kan kopplas till sämre svar på cancerläkemedlet tamoxifen. Resultaten bygger på proteomikteknik som utvecklats vid Science for Life Laboratory.

Ungefär 80 procent av alla bröstcancertumörer är beroende av det kvinnliga könshormonet östrogen för att växa. Östrogenet fungerar genom att binda till särskilda östrogenreceptorer (ER) i cancercellen. Substanser som blockerar dessa receptorer kan därför bidra till att förhindra tumörtillväxt. Efter att patienten fått tumören bortopererad kan enstaka cancerceller ändå finnas kvar i bröstet. Ett vanligt läkemedel som då används för att blockera östrogenet i bröstvävnadens celler och därmed eventuell cancertillväxt är tamoxifen.

– Det här läkemedlet har visat sig vara mycket effektivt. Men ungefär en tredjedel av patienterna svarar inte på behandlingen och brösttumörerna återkommer. I den studie vi nu publicerar visar vi att tumörerna i dessa fall ofta innehåller höga nivåer av RARA, något som talar för att proteinet kan spela en betydande roll i just hormonkänslig bröstcancer, säger studiens försteförfattare Henrik Johansson.

Forskarna fortsatte att undersöka RARA i två olika grupper av bröstcancerpatienter. Resultaten visar att patienter med bröstcancertumörer som innehöll höga nivåer av RARA hade en ökad risk att drabbas av återfall i sjukdomen efter behandling jämfört med patienter med låga nivåer. (Källa: KI)



Viktiga och välbeprövade produkter. Långsiktigt säkrad tillgång. Nya priser*.

Navamedic är sedan 2010 svenskt ombud för ett antal onkologiska produkter som tidigare tillhandahölls av GSK och numera genom Aspen Pharmaceuticals. Exempelvis Puri-nethol® är en oersättlig komponent vid underhållsbehandling av Akut Lymfatisk Leukemi hos barn¹ medan Alkeran® (i kombination med prednisone) varit standardbehandling av myelom för mer än tre decennier². Och är fortfarande referensbehandling för nyare kombinationsbehandlingar³.

*) I flera europeiska länder har reglerande myndighet godkänt prishöjningar av dessa produkter i syfte att säkerställa långsiktig tillgång. I Sverige genomfördes dessa prisjusteringar den 1 nov 2012. Det är samtidigt viktigt att poängtera att inga patienter drabbas av den fulla kostnadsökningen då dessa läkemedel (tabletter och kapslar) även fortsättningsvis är subventionerade inom förmånssystemet.

Puri-nethol® (merkaptopurin)

Rx ATC L01BB02 cytostatiska medel. Tablett 50 mg. Indikation: För behandling av akut leukemi, speciellt hos barn. Kronisk myeloisk leukemi, både i tidiga och sena stadier. Behandling med Puri-nethol® bör inledas av eller ske i samråd med läkare med stor erfarenhet av cytostatikabehandling. Immunisering med levande vaccin kan orsaka infektioner hos patienter med nedsatt immunsvär. Datum för översyn av produktresumén 2011-07-20. Ingår i läkemedelsförmånen. Förpackning och pris: Tablett 50mg 25 st 698 kr. För fullständig produkt och prisinformation www.fass.se



Alkeran® (melfalan)

Rx ATC L01AA03 cytostatiska medel. Filmdragerad tablett 2 mg samt pulver och vätska till injektionsvätska 50 mg. Indikation: Myelom, avancerad ovarialcancer. Alkeran® är ett cytotoxiskt läkemedel i klassen alkylarer. Behandling med Alkeran® bör inledas av eller ske i samråd med läkare med stor erfarenhet av cytostatikabehandling. Immunisering med levande vaccin kan orsaka infektioner hos patienter med nedsatt immunsvär. Datum för översyn av produktresumén 2010-10-18. Tabletterna ingår i läkemedelsförmånen. Injektionsvätskan ingår ej i läkemedelsförmånen. Förpackningar och pris: Tablett 2 mg 25 st 708 kr, 50 st 1.249 kr. För fullständig produkt och prisinformation www.fass.se



Leukeran® (klorambucil)

Rx L01AA02 Cytostatiska medel. Filmdragerad tablett 2 mg. Indikation: Palliativ behandling av maligna lymfom. Behandling med Leukeran® bör inledas av eller ske i samråd med läkare med stor erfarenhet av cytostatikabehandling. Immunisering med levande vaccin kan orsaka infektioner hos patienter med nedsatt immunförsvar. Immunisering med levande vaccin rekommenderas därför inte. Eftersom Leukeran® kan ge irreversibel benmärgshämning ska blodstatus kontrolleras noggrant hos patienter under behandling. Datum för översyn av produktresumén 2010-10-18. Ingår i läkemedelsförmånen. Förpackningar och pris: Tablett 2 mg 25 st 598 kr, 50 st 1.049 kr. För fullständig produkt och prisinformation www.fass.se



Lanvis® (tioguanin)

Rx ATC L01 BB03 cytostatiska medel. Tablett 40 mg. Indikation: Akut myelosisk leukemi och Akut lymfoblastisk leukemi. Lanvis® kan användas i korta behandlingscykler i alla behandlingsstadier som föregår underhållsbehandling. Läkemedlet rekommenderas dock inte som underhållsbehandling eller annan kontinuerlig behandling under lång tid p g a hög risk för levertoxicitet. Lanvis® är ett aktivt cytotoxiskt medel för användning under överinseende av läkare med erfarenhet av behandling med denna typ av läkemedel. Immunisering med levande vaccin kan orsaka infektioner hos patienter med nedsatt immunförsvar. Datum för översyn av produktresumén 2012-05-12. Ingår i läkemedelsförmånen. Förpackning och priser: Tabletter 40 mg 25 st 1.550 kr. För fullständig produkt och prisinformation www.fass.se



Myleran® (busulfan)

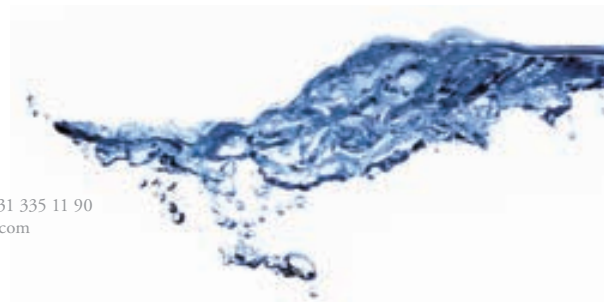
Rx L01AB01 Cytostatiska medel. Filmdragerad tablett 2 mg. Indikation: Behandling av utvalda fall av kronisk myeloisk leukemi. Behandling med Myleran® bör inledas av eller ske i samråd med läkare med stor erfarenhet av cytostatikabehandling. Blodstatus måste följas noggrant under behandling med Myleran® för att undvika alltför kraftig myelosuppression och risk för irreversibel benmärgsaplasi. Immunisering med levande vaccin kan orsaka infektioner hos patienter med nedsatt immunsvär. Datum för översyn av produktresumén 2010-10-19. Ingår i läkemedelsförmånen. Förpackning och pris: Tablett 2 mg 100 st 2.401,50 kr. För fullständig produkt och prisinformation www.fass.se



¹ (Conter, Valsecchi et al. 2007; De Moerloose, Suciu et al. 2010)

² Musto and D'Auria, 2007

³ Singhal et al, 1999; Rajkumar et al, 2005; Richardson et al, 2003



Hopp om längre överlevnad vid ovanlig cancertyp

Patienter med malignt melanom i ögat som spridit sig till levern kan leva längre med en behandling som troligen är skonsammare än traditionell cellgiftsbehandling. Nya resultat tyder på att behandling med leverperfusion kan öka överlevnaden med ett år för patienter med den ovanliga cancerformen.

Nu ska behandlingsmetoden utvärderas i SCANDIUM-studien vid Sahlgrenska universitetssjukhuset och Sahlgrenska akademien. I dag är prognosen dystert för patienter som drabbas av malignt melanom i ögat och som har spridits till levern. De flesta patienter överlever bara 6–12 månader och hittills har ingen behandling visat sig ge längre överlevnad. I Sverige drabbas ungefär 40 patienter per år.

Men nu sätts alltså hoppet till leverperfusion. Behandlingen innebär att läkarna frikopplar patientens lever från blodomloppet och ansluter den till en hjärt-lungmaskin. På så sätt skapas ett slutet system som gör det möjligt att behandla levern med cellgifter som är mycket starkare än de man kan ge till patienten på traditionellt sätt. Efter att levern har behandlats med cellgifterna sköljs den rent och kopplas tillbaka in i patientens blodomlopp.

Om studien bekräftar att leverperfusion gör att patienter kan leva längre vore det även glädjande ur ett livskvalitetsperspektiv. Behandlingen är nämligen förhållandevis skonsam, säger Roger Olofsson, specialistläkare inom kirurgi vid Sahlgrenska universitetssjukhuset och doktorand vid Sahlgrenska akademien vid Göteborgs universitet.

Leverperfusion är en insats man gör vid ett enda tillfälle och patienten återhämtar sig oftast inom en månad. (Källa: Sahlgrenska)



Tumörsuppressor behövs för att få stamceller att mogna till nervceller

Tumörsuppressorn CHD5 är enligt en ny studie från Karolinska institutet nödvändig för att stamceller i nervsystemet ska mogna till nervceller. Fynden ökar förståelsen för hur nervceller mognar och visar varför förlusten av CHD5 kan göra tumörer i nervsystemet mer elakartade.

Den nyligen publicerade studien visar att när stamceller närmar sig slutsteget i sin specialisering till nervcell börjar CHD5 uttryckas i höga nivåer. CHD5 kan forma om kromatinet, där DNA packas kring proteiner, och på så vis underlätta eller försvåra uttrycket av gener.

Ulrika Nyman, postdoc i Johan Holmbergs forskargrupp vid Karolinska institutet och en av huvudförfattarna bakom den aktuella studien, förklarar att de stängde av CHD5 i stamceller i musembryon under den period då hjärnan utvecklas och majoriteten av alla nervceller bildas. Det visade sig att utan CHD5 kan cellen inte tysta uttrycket av ett antal stamcellsgener och gener som egentligen ska uttryckas i muskel, blod eller tarmceller.

Dessutom klarar stamcellen inte av att slå på uttrycket av gener som är nödvändiga för att den ska kunna mogna till en nervcell. Resultatet blir att cellen fastnar i ett läge mellan stamcell och nervcell.

Genen som kodar för CHD5 finns på en del av kromosom 1 (1p36) som ofta är förlorad i cancerceller hos ett antal tumörsjukdomar, framför allt neuroblastom. Neuroblastom drabbar nästan bara barn och antas uppstå under utvecklingen av det perifera nervsystemet. Neuroblastom som saknar denna kromosombit, och därmed också CHD5, är ofta mer aggressiva och patienterna överlever kortare tid.

Genom att behandla med retinoidsyra är det möjligt att få omogna nervceller, och vissa neuroblastomceller, att mogna till specialiserade nervceller. Men när forskarna hindrade neuroblastomceller från att uppreglera CHD5 svarade tumörcellerna inte längre på behandling med retinoidsyra.

– När CHD5 saknas kan neurala tumörceller inte mogna ut till ofarliga nervceller utan fortsätter att dela på sig, vilket gör tumören mer elakartad och betydligt svårare att behandla. Det är nu vår förhoppning att vi ska kunna återge förmågan att uppreglera CHD5 hos aggressiva tumörceller och få dem att mogna ut till ofarliga nervceller, säger Johan Holmberg vid institutionen för cell- och molekyllärbiologi, Karolinska institutet. (Källa: KI)

Home time

- ▶ 7 dygns hållbarhet i rumstemperatur¹
- ▶ Unik lågviktsdos 12 ME (120 µg)
- ▶ Fördelaktig prissättning

Med Nivestim™, ett dagligt G-CSF (filgrastim) godkänt av EMA och med samma indikationer^{2,3} som Neupogen®, kan du fortsätta behandla cancer och minska risken för neutropeni.



nivestim
filgrastim

G-CSF för både sjukhus och hemma

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

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

Eva-Maria Strömsholm fick cancer 2008, opererades tre gånger och gick igenom en cytostatikakur på två månader. När hon återhämtat sig efter den tuffa tiden började hon föreläsa om sina erfarenheter som patient. Föreläsningarna handlar mycket om bemötande i vården och om kommunikation mellan vårdpersonal och patient. Här beskriver **Eva-Maria Strömsholm** sin syn på bemötandet och hur vårdpersonalen kan förbättra kommunikationen med patienten.

MIN HISTORIA SOM CANCERPATIENT

BEMÖTANDE I VÅRDEN – patientens perspektiv

I dag är jag 32 år, klasslärare, utvecklingspsykolog och långdistanslöpare. Jag fick min cancerdiagnos år 2008, äggstockscancer (dysgerminom), och blev opererad två gånger. Jag klarade av att tävla på halvmaraton i ett halvt år innan jag fick återfall i njuren året efter. Det blev en mycket stor och omfattande operation igen. I januari år 2010 började jag med cytostatika, BEP-kur (cisplatin, bleomysin och vepesid). Kuren fick jag i etapper på först fem dagar i rad, sedan en gång i veckan i två veckor och därefter fem dagar i rad igen, och så fortsatte det.

”Redan de första sekunderna av patientens möte med de professionella är av stor betydelse för hur den kommer att känna, tänka och tycka både under och efter besöket.”



Jag blev mycket dålig av cytostatika, fick alla biverkningar och klarade inte av att äta eller vara uppe ur sängen. Jag behövde hjälp med allting, även att gå på toa och att äta. I ett halvt år var jag sängpatient och var uppe kanske en timme per dygn, resten av tiden låg jag i min egen värld, mycket dålig. Cytostatikan fick jag endast i två månader men under den tiden hela 22 gånger.

Efter det har jag börjat komma tillbaka till verkligheten och har bland annat börjat föreläsa om vad jag gått igenom; operationer, behandlingar och vad jag tyckt och tänkt. Föreläsning-

arna har titeln "Vården ur ett patientperspektiv" och jag berättar om hur vården varit och ger tips och råd om vad vårdpersonal kunde tänka på vid mötet med cancerpatienter. Jag berör även mycket om bemötande i vården, som är så viktigt för oss patienter. Jag känner att jag under min sjukdomstid blivit proffs på min egen sjukdom och lärt mig mycket om vården.

Jag har även skrivit en bok med titeln "Man ger bara inte upp" som handlar om min cancer. Jag har också medverkat vid Världscancerdagen i Stockholm, Medicinska riksstämman och Gyncancerdagen.

BEMÖTANDE

Vad är en god vård? Man hör ofta orden: "Vårt sjukhus jobbar för en god vård.". Men vad är egentligen en god vård? Handlar det om att man på sjukhuset har den senaste teknologin, eller handlar det om bemötande och att man vårdar en patient bra? Det finns så många synsätt på vad en god vård är och jag är övertygad om att alla som jobbar inom vården försöker ge alla patienter en god vård.

Ordet "bemötande" kan definieras på många sätt. Bemötande kan innebära att man är vänlig, snäll, lyhörd, professionell, empatisk, inger respekt med mera. För mig som patient är bemötande det första och viktigaste inom vården. När man kommer till sjukhuset möter man sjuksköterskor och läkare. Redan de första sekunderna av patientens möte med de professionella är av stor betydelse för hur den kommer att känna, tänka och tycka både under och efter besöket.

Bemötandet är A och O. Bemötandet ska vara korrekt och öppet men även vänligt och sakligt. Att lyssna på patienten är grunden för kommunikation. Patienten bör känna att han eller hon blir lyssnad till och tas på allvar. För vårdpersonal som vårdar det fysiska hos en patient är det också viktigt att känna till det psykiska, mentala och själsliga. Vi människor är alla olika och vill bli bemötta på olika sätt. Det finns inget rätt eller fel inom bemötande i vården men det finns saker som är bättre och saker som är sämre.

BRA OCH DÅLIGT BEMÖTANDE

När jag föreläser för vårdpersonal, både undersköterskor, sjuksköterskor, läkare och andra, påpekar jag ofta hur viktigt det är med det första intrycket patienten får av den som vårdar. Det kan bli så rätt och det kan bli så fel.

Det dåliga exemplet är följande:

Sköterskan kommer in i rummet, går förbi två eller tre sängar, skakar på droppåsen, går till dörren och stänger den.

Det bra exemplet är följande:

Sköterskan knackar på dörren, öppnar och säger "Jag heter Eva-Maria, är sköterska och ska snabbt kolla droppåsen ifall den börjar ta slut.". Sköterskan går till droppåsen, skakar den och stannar upp vid fotändan hos patienten och frågar kanske "Är det någonting du funderar över?" och fortsätter "Jag kommer snart tillbaka med en ny droppåse.".

Dessa två exempel säger ganska mycket.

Det första exemplet gör patienten förbryllad, orolig, rädd och fundersam. Frågor som "Vem var det?", "Vad gjorde hon här?", "Varför skakade hon på droppåsen?", "Varför gick hon igen?" och "När kommer hon tillbaka?" kommer upp hos patienten. En hel hög frågor.

Det andra exemplet ger svar på alla dessa funderingar, ger ett lugn och patienten känner sig sedd. Det behövs så lite. Ingen rädsla, inga funderingar och inga frågor kommer upp hos patienten. Det är ett bra bemötande från ett individperspektiv. En patient vill bli hörd och sedd, då känner hon sig trygg och känner även att hon kan påverka vården, får säga sitt och ha sina egna åsikter om vården.

Ofta hör man också "Vårt sjukhus arbetar för en mer patientcentrerad vård". Visst, det är bra, men vad betyder det i praktiken? Vi patienter vill ha mer att säga till om, det som angår vår egen vård. Det är klart att vårdpersonalen vet mest

och har koll på den senaste forskningen inom området men låt patienten kunna påverka vården så långt det går.

DE ANHÖRIGA

Detta med att kunna påverka sin egen vård gäller även för de anhöriga. Ofta känner sig de anhöriga utanför, de vet inte vad som händer och får sällan någon information. Glöm alltså inte de anhöriga, utan gör även dem delaktiga i vården. Det behöver inte vara några stora saker.

Personligen sade jag till mina föräldrar när jag var sjuk: "Kolla varje timme att droppet droppar och att kanylen sitter som den ska.". Grejen var att mina föräldrar inte visste någonting om dropp eller kanyler, men de fick en uppgift, varje timme, som de klarade galant och som de kände att de ville göra. Uppgiften behöver inte vara svår eller stor och man behöver inte vara utbildad inom vården för att kunna vara delaktig.

Till de anhöriga hör inte bara en förälder, en mamma, en pappa, ett jämnårigt syskon, ofta kan också små barn vara anhöriga. Nu har man mer och mer börjat uppmärksamma de små barnen som anhöriga, i de fall mamma eller pappa har en svår sjukdom (exempelvis cancer). För det kan vara så att den snälla sexåringen med ljusa flätor som är tyst och bara ler mår väldigt dåligt inuti. Kolla alltså alltid upp dessa barn, som är anhöriga.

Hjälp och stöd finns att fås.

"Det gäller att i ett så tidigt skede som möjligt ta reda på vem patienten är. Då fungerar kommunikationen bättre redan från början."

PATIENTENS NIVÅ – VAD ÄR DET?

Som vårdpersonal bör man också vara på patientens nivå. Med det menar jag att man måste lära känna hur en patient är. Det är inte lätt men det går och man lär sig hela tiden. Vårdpersonal måste helt enkelt känna in om en patient vill veta mycket eller om patienten är en som inte vill veta någonting och som inte bryr sig.

Att känna in en patient och känna "vibbar" av hur personen är och agerar vid en vårdkontakt är inte alltid så lätt men det är verkligen viktigt för patienten att vårdpersonalen tar in den på rätt sätt redan från början. Det är ett bra bemötande och ett bra människokännande.

Att vara på samma nivå som patienten betyder också att kunna avgöra om patienten redan kan och vet mycket om sin sjukdom, om patienten exempelvis är en kollega. Ni kan ju inte börja förklara som till en ungdom när ni har en kollega som patient och ni kan inte heller till en vanlig patient förklara så han eller hon inte förstår. Det gäller att i ett så tidigt skede som möjligt ta reda på vem patienten är. Då fungerar kommunikationen bättre redan från början.

SF-CAR-13-07-02

TIPS OCH RÅD TILL VÅRDPERSONAL

- Lyssna aktivt.
- Visa att du bryr dig.
- Ha förståelse och försök förstå.
- Ha tålamod.
- Ta dig tid.
- Fundera på vad du säger, hur du säger och när du säger någonting.

som drar sig tillbaka när ni sätter er bredvid honom eller henne, är det bättre att behålla lite avstånd. Vårdpersonalen måste snabbt känna efter om patienten gillar närhet och beröring eller inte och agera efter det.

Ofta hör man vårdpersonal säga "jag förstår" när någon berättar någonting. Men var mycket försiktig med att säga att ni förstår om ni verkligen inte förstår. Det ni kan göra är att försöka ha förståelse.

Jag som cancerpatient kan heller aldrig säga till en annan cancerpatient: "Jag förstår dig för jag har också cancer.". Nej, jag kommer aldrig att förstå en annan cancerpatient, men jag kan försöka förstå dennes situation. Detta för att varje patient är en unik människa och ingen kan förstå någon annan eller dennes situation helt och hållet.

Det handlar om empati och medmänsklighet. Vi kommer från olika bakgrund, olika kulturer, är i olika åldrar, har olika sjukdomar (trots att båda kan ha cancer). Det gör att man inte helt och hållet kan förstå den andra. Men som sagt, man kan alltid ha förståelse för och försöka förstå en patient.

"Det är patienten som äger sin sjukdom, inte sjukhuset eller vårdpersonalen."

INGE INGA FALSKA FÖRHOPNINGAR

Det är också viktigt att inte inge falska förhoppningar. Jobbet som vårdpersonal innebär att ge svåra diagnoser men det innebär också att skänka hopp om en framtid. Skillnaden mellan en falsk och en riktig förhoppning är så skör.

Var går gränsen mellan en falsk förhoppning och en som är positiv?

Ett exempel på en falsk förhoppning kan vara: "Du klarar nog av och vinner kampen mot den här cancer."

Så kan man inte säga, för det går inte att veta om just denna patient kommer att klara av sin sjukdom. Meningen

kanske känns helt okej men den inger tyvärr en falsk förhoppning, eftersom man inte vet om patienten klarar av cancer eller inte.

Man kan kanske i stället säga: "Du är väldigt ung och annars frisk så du har god chans att klara av detta."

Det är en bra förhoppning, det är tydligt varför man som vårdpersonal tror att just denna patient kanske klarar av det. Jo, för att hon är ung och annars frisk. Det betyder inte att hon gör det, men det låter mycket mer som en bra och positiv förhoppning.

Det är inte alltid lätt att ge tuffa besked eller att vara hoppfull inför framtiden, och var och en måste hitta sitt sätt, det som känns bäst för en. Jag vill poängtera vikten av själva samtalsmetodiken i framförandet av diagnos, framtidsutsikter med mera.

PROFFS PÅ SIN EGEN SJUKDOM

Någon som jobbat inom vården i kanske 30 år kan vara mycket duktig och professionell. Men man får inte heller glömma att patienten ofta är proffs på både sig själv och på sin egen sjukdom. Att ställa frågor till patienten är en bra början, man lägger snabbt märke till vad patienten redan kan och vet. Och ibland kanske vårdpersonalen inte känner sig helt säker. Då gäller det att fråga patienten för den är proffs på sin egen sjukdom.

Det är patienten som äger sin sjukdom, inte sjukhuset eller vårdpersonalen. Det kan vara bra att komma ihåg. Patienten vet ofta mycket om sin sjukdom och vill vara med och fatta beslut om sin egen vård och behandling, med mera. Det har patienterna rätt till och det är av stor betydelse för att de ska känna sig hörda.

I dagens samhälle där all information finns på nätet kan det både vara positivt och negativt att patienten googlar upp symtom, besvär och sjukdomar. Många patienter kollar upp mycket och kanske hittar de en bra sida med korrekt information, men de kan också hitta en sida som inte är riktigt tillförlitlig. Ta gärna upp positiva och negativa aspekter med information via nätet med din patient för att undvika funderingar och felaktig information.

Frågan "Hur mår du?" ställer en vårdpersonal flera gånger per dag. Det är en normal och naturlig fråga. En patient som ligger inne på avdelningen får frågan flera gånger per dag, kanske upp till 15 gånger.

Till sist tröttnar patienten på att svara på frågan och orkar inte varje gång berätta hur bra eller dåligt det är. Fråga hellre "Hur går det i dag?", "Är det bättre eller sämre sedan i morse?", "Hur känns det?" osv. Förvandla frågan till någonting uppbyggligt, det ger patienten en upplevelse om att hon faktiskt är viktig.

EVA-MARIA STRÖMSHOLM, EVAMARIA.STROMSHOLM@GMAIL.COM
WWW.MANGERBARAINTEUPP.COM



ZYTIGA[®]

Ny utökad indikation vid prostatacancer:

Behandling av mCRPC* som är asymtomatisk eller med milda symtom efter svikt av androgen deprivationsterapi hos vilka kemoterapi ännu inte är indicerad.¹



ZYTIGA[®] (abirateronacetat) Tablett: ZYTIGA 250 mg tabletter. Vita till benvita, ovala tabletter, präglade med AA250 på en sida. Varje tablett innehåller 250 mg abirateronacetat. Den rekommenderade dosen är 1000 mg (fyra tabletter på 250 mg) dagligen som en engångsdos, som inte får tas tillsammans med mat. ZYTIGA ska användas tillsammans med lågdos prednison eller prednisolon. Den rekommenderade dosen av prednison eller prednisolon är 10 mg dagligen. **ATC-kod:** L02BX03 Receptbelagt. Ej Förmån. **Indikation:** ZYTIGA är tillsammans med prednison eller prednisolon indicerat för: • behandling av metastaserad kastrationsresistent prostatacancer hos vuxna män som är asymtomatiska eller har milda symtom efter svikt av androgen deprivationsterapi hos vilka kemoterapi ännu inte är indicerad¹ • behandling av metastaserad kastrationsresistent prostatacancer hos vuxna män vars sjukdom har progredierat under eller efter en docetaxelbaserad kemoterapiregim¹ **Trafikvarning:** ZYTIGA har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Datum för senaste översyn av SPC 01/2013. För fullständig produktinformation, se www.fass.se

* mCRPC - Metastaserande kastrationsresistent prostatacancer

Referenser: 1. Zytiga Produktresumé datum 01/2013

Janssen-Cilag AB Box 7073, SE-192 07 Sollentuna, Sweden, Tel +46 8 626 50 00, Fax +46 8 626 51 00, www.janssen.se

Janssen-Cilag AB



2013 Young Investigator Award, Cancerfonden

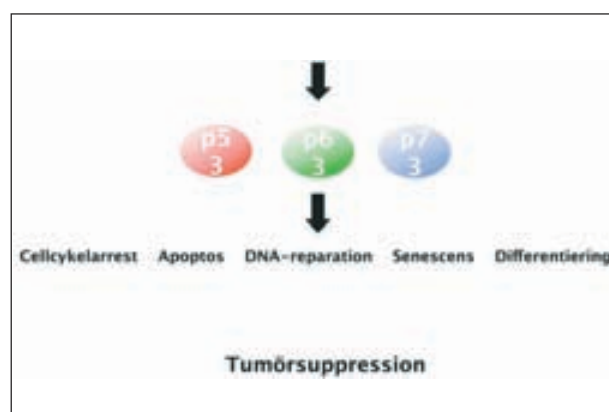
P73 – EN GEN MED MÅNGA FUNKTIONER

p73-genen ger upphov till två helt olika typer av protein. Det ena är ett onkogent protein som bidrar till att en normal cell kan utvecklas till cancercell. Det andra är en tumörsuppressor som förhindrar att en cell omvandlas till tumörcell. Forskarassistent **Margareta Wilhelm** på Karolinska institutet undersöker tillsammans med sina kollegor hur balansen mellan de här två varianterna spelar in när en cell blir en cancercell. De tittar också på hur p73-varianterna påverkar tumörens blodförsörjning och spridning.

Celldelning, DNA-reparation, differentiering och celledöd är cellulära processer som är noga kontrollerade för att hindra uppkomst av cancer. Många av dessa funktioner övervakas av olika tumörsuppressorer som fungerar som en barriär mot okontrollerad celldelning eller ackumulation av mutationer i genomet. En av de mest välstuderade tumörsuppressorerna är p53, som även kallas "genomets väktare" på grund av sin förmåga att svara på DNA-skada genom att stoppa celldelning för att tillåta DNA-reparation, eller om skadan är för stor, initiera programmerad celledöd, apoptos. Mutationer eller inaktivering av p53-genen är ett av de vanligaste fenomenen i cancerceller, vilket understryker dess viktiga funktion som tumörbarriär.

p53 ingår i en genfamilj tillsammans med p63- och p73-generna. Alla tre kodar för proteiner som är strukturellt och funktionellt homologa och som fungerar som centrala hubbar i cellen och kontrollerar en mängd aktiviteter. Alla tre har visats kunna aktiveras av liknande stressignaler som exempelvis DNA-skada, onkogenaktivering, hypoxi, nukleotidbrist och differentieringssignaler. Efter aktivering binder de till specifika DNA-element i genomet och fungerar som transkriptionsfaktorer och reglerar nivån av en mängd gener som i sin tur reglerar viktiga cellulära processer (figur 1).

P53-FAMILJENS MEKANISMER FÖR TUMÖRSUPPRESSION



Figur 1. p53-familjen aktiveras av en mängd olika signaler, både onkogeniska och fysiologiska stress-signaler. När de har aktiverats startar de i sin tur en hel kaskad av olika cellulära svar som cellcykelarrest, apoptos och differentiering genom att binda till olika målgeners promotorer och inducera transkription. p53-familjen delar delvis målgener men har även unika målgener och cellsvar.

Även om p53, p63 och p73 delar många målgener så har skapandet av så kallade knockoutmöss, en för varje gen, visat att de olika familjemedlemmarna har väldigt specifika biologiska funktioner. Betydelsen av p53s roll som tumörsuppressör återspeglas i p53-knockoutmöss, som snabbt utvecklar T-cellslymfom med hög frekvens². Avsaknad av p63-genen resulterar i svåra missbildningar, medan fullständig deletion av p73-genen leder till neurologiska och immunologiska defekter^{3,4}.

”Om man skiftar balansen mellan TAp73- och ΔNp73-isoformer kan det resultera i genomisk instabilitet och hämning av celledöd.”

SAMARBETE INOM P53-FAMILJEN

Men även om p53-familjen styr specifika aktiviteter och har unika målgener så har det visats att i vissa celltyper samarbetar hela p53-familjen för att nå full apoptotisk kapacitet, och tumörceller med muterat p53 saknar inte bara fungerande p53 utan även aktiviteten hos p63 och p73 kan inhiberas. Detta sker genom heterooligomerisering mellan muterat p53 och p63/p73 som blockerar dess förmåga att binda till DNA. Många forskargrupper studerar intensivt möjligheten att farmakologiskt aktivera muterat/inaktiverat p53 i tumörceller. Vi har visat att en molekyl (APR-246) som reaktiverar muterat p53 även kan aktivera p63 och p73 till att inducera apoptos i cancerceller⁵. Molekyler som reaktiverar muterat p53 skulle kunna fungera som ett dubbelleggat svärd, genom att samtidigt aktivera p53 och befria p63 och p73 från muterat p53.

p73-genen kodar inte bara för ett protein, utan för en hel mängd olika isoformer genom att använda sig av olika promotorer och alternativ splicing av C-terminala exoner. Isoformerna brukar förenklat delas upp i två olika isoformfamiljer, TAp73 och ΔNp73. TAp73-isoformer, som uttrycks från P1-promotor, resulterar i fullängdsproteiner som fungerar som transkriptionsfaktorer. ΔNp73-isoformer, som uttrycks från P2-promotorn som är lokaliserad efter exon 3, leder till N-terminalt trunkerade isoformer (ΔN) som saknar transaktiveringsdomänen och därför inte kan fungera som transkriptionsfaktorer utan i stället fungerar som onkogen (figur 2a). p73 binder till DNA som en tetramer och när nivåerna av ΔNp73 stiger i cellen kommer TAp73 att fungera allt sämre som transkriptionsfaktor och dess tumörsuppressorkapacitet minskar (figur 2b). p73-genen kodar därför för både en tumörsuppressör och en onkogen.

När p73-genens kromosomala läge bestämdes till 1p36, en region som ofta saknas i neuroblastom och bröst- och kolorektalcancer, förväntade man sig att p73 skulle fungera som en tumörsuppressör på liknande sätt som p53. Men mutationer i p73-genen är sällsynta, i stället har det föreslagits att det är en förändring av balansen mellan uttryck av TAp73-isoformer och ΔNp73-isoformer som driver tumörbildning.

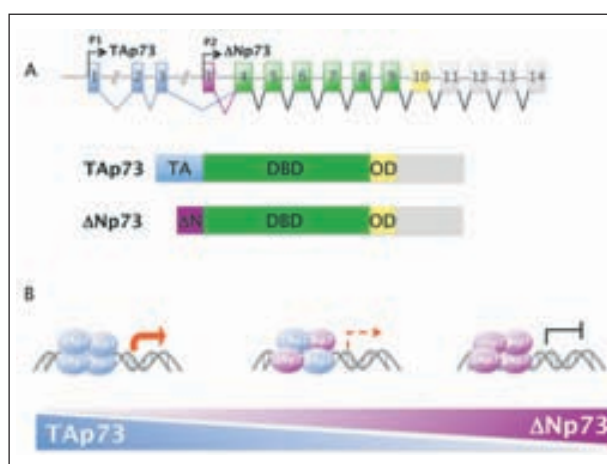
P1-promotorn som aktiverar TAp73-uttryck har hittats tystad genom hypermetylering i en mängd olika lymfom och leukemier. Dessutom har förhöjd nivå av ΔNp73 hittats i lung-, lever-, äggstocks- och livmoderhalscancer samt neuroblastom och medulloblastom, och överuttryck av ΔNp73 har kopplats samman med oförmåga att svara på cellgifter, sämre prognos och överlevnad hos patienter med neuroblastom, medulloblastom och livmodercancer⁶. Därför är det viktigt att få en bättre inblick i hur p73-genen kan både hindra och bidra till bildandet av tumörer.

STUDERAR BALANS MELLAN ISOFORMER

Min forskargrupp är speciellt intresserad av hur balansen mellan TAp73 och ΔNp73 påverkar normala celler vid själva initieringen till att bli en cancercell och hur de påverkar tumörers blodförsörjning och spridning av etablerade tumörer. Även om kliniska data pekar på att TAp73 fungerar som en tumörsuppressör och ΔNp73 som en onkogen så var det något som man inte fann i den första p73-knockoutmodellen som skapades i Frank McKeons lab.

Dessa möss hade stora neurologiska problem både i hippocampus och cerebrala cortex där många neuron dog på ett tidigt stadium. De mössen dog också i tidig ålder på grund av kro-

GENSTRUKTUR FÖR P73-GENEN



Figur 2. A) Schematisk bild på p73-genstrukturen. Aktivering av P1-promotorn leder till uttryck av TAp73 som har transaktiveringsdomänen (TA) och fungerar som transkriptionsfaktor. Aktivering av P2-promotorn ger ett trunkerat protein som saknar TA-domänen och fungerar som dominant negativ (ΔN). TA- och ΔN-isoformerna delar samma DNA-bindande domän (DBD) och oligomeriseringsdomän (OD), vilket gör att de binder samma DNA-sekvenser och med varandra för att bilda tetramerer.

B) Ökade nivåer ΔNp73-isoformer i cellen leder till inhibering av TAp73 transaktiveringsfunktion och förmåga att fungera som tumörsuppressör.

niska inflammationer och infektioner som resulterade i massiv neutrofil infiltration i olika organ³, vilket gjorde det svårt att studera eventuell påverkan på spontan tumörutveckling.

Dessutom saknade dessa möss hela p73-genen, alltså både TAp73- och ΔNp73-isoformerna, vilket gjorde det omöjligt att studera hur balansen mellan de olika isoformerna kontrollerar tumörutveckling. För att studera detta mer i detalj använder vi oss av isoformspecifika knockoutmöss som framställdes under min postdocperiod hos professor Tak Mak i Toronto, Kanada.

Med dessa modeller har vi kunnat visa att TAp73 har en viktig roll som tumorsuppressor, men även för att skydda könsceller. Utan TAp73 ökar förekomsten av spontana tumörer, främst lungadenocarcinom. Dessutom märkte vi en ökad känslighet för carcinogener. Vi upptäckte även att avsaknad av TAp73 leder till infertilitet på grund av kromosomal instabilitet hos äggcellerna. Denna kromosomala instabilitet kunde vi även se i lungvävnad, där vi upptäckte att hela kromosomer förlorades eller fanns i multipla kopior, vilket kan förklara varför de utvecklade lungcancer⁷.

Våra fortsatta studier visade sedan att TAp73 reglerar den säkerhetskontroll som säkerställer att kromosomerna vandrar rätt under vanlig celldelning (mitos) och under bildandet av könsceller (meios). Utan TAp73 minskar den här kontrollen vilket leder till genomisk instabilitet och cancer eller infertilitet, vilket gör TAp73 inte bara till "genomets väktare" utan även "arvlinjens väktare"⁸.

OBALANS GER HÄMNING AV CELLDÖD

Även de olika p73-isoformernas roll i nervsystemet kunde fastställas med våra nya specifika modeller. Vi upptäckte att TAp73 var viktig för korrekt formation av hippocampus⁹. När vi i stället knockade ut ΔNp73 upptäckte vi att dessa möss uppvisade tecken på neurodegeneration och förlorade kortikala nervceller över tid, vilket betyder att ΔNp73 har en skyddande funktion i hjärnan⁹.

Denna skyddande uppgift hos ΔNp73 upptäcktes även när man behandlade celler med olika typer av cellgift som inducerar DNA-skador. Celler som saknade ΔNp73 var mycket känsligare för låga doser av cellgift och vi upptäckte en helt ny inhiberande roll för ΔNp73 i själva signaleringen från DNA-skadan till det maskineri som ska svara på DNA-skador⁹.

Denna skyddakt kan delvis förklara det ökade motståndet mot cellgifts- och strålningsbehandlingar hos patienter med högt ΔNp73-uttryck i tumörerna. Intressant nog upptäckte vi att utan ΔNp73 kunde celler som var transformerade med två onkogener, E1a och Ras, inte längre forma tumörer. I stället gick tumörcellerna in i irreversibel cellcykelarrest, senescens, och förblev latenta. Denna funktion hos ΔNp73, att

hjälpa andra onkogener att motverka tumörbarriärerna senescens och apoptos, är nu något vi studerar i mer detalj.

Våra resultat visar att om man skiftar balansen mellan TAp73- och ΔNp73-isoformer kan det resultera i genomisk instabilitet och hämning av celldöd – båda viktiga steg under tidig tumörutveckling. Terapier som skiftar TAp73/ΔNp73-balansen mot TAp73 i tumörceller skulle vara intressant att utveckla.

REFERENSER

1. Rufini, A., Agostini, M., Grespi, F., Tomasini, R., Sayan, B.S., Niklison-Chirou, M.V., Conforti, F., Velletri, T., Mastino, A., Mak, T.W., et al. (2011). p73 in Cancer. *Genes Cancer* 2, 491-502.
2. Donehower, L.A., Harvey, M., Slagle, B.L., McArthur, M.J., Montgomery, C.A., Jr., Butel, J.S., and Bradley, A. (1992). Mice deficient for p53 are developmentally normal but susceptible to spontaneous tumours. *Nature* 356, 215-221.
3. Yang, A., Walker, N., Bronson, R., Kaghad, M., Oosterwegel, M., Bonnin, J., Vagner, C., Bonnet, H., Dikkes, P., Sharpe, A., et al. (2000). p73-deficient mice have neurological, pheromonal and inflammatory defects but lack spontaneous tumours. *Nature* 404, 99-103.
4. Yang, A., Schweitzer, R., Sun, D., Kaghad, M., Walker, N., Bronson, R.T., Tabin, C., Sharpe, A., Caput, D., Crum, C., et al. (1999). p63 is essential for regenerative proliferation in limb, craniofacial and epithelial development. *Nature* 398, 714-718.
5. Rokaeus, N., Shen, J., Eckhardt, I., Bykov, V.J., Wiman, K.G., and Wilhelm, M.T. (2010). PRIMA-1(MET)/APR-246 targets mutant forms of p53 family members p63 and p73. *Oncogene* 29, 6442-6451.
6. Casciano, I., Mazzocco, K., Boni, L., Pagnan, G., Banelli, B., Allemanni, G., Ponzoni, M., Tonini, G.P., and Romani, M. (2002). Expression of ΔNp73 is a molecular marker for adverse outcome in neuroblastoma patients. *Cell Death Differ* 9, 246-251.
7. Tomasini, R., Tsuchihara, K., Wilhelm, M., Fujitani, M., Rufini, A., Cheung, C.C., Khan, F., Itie-Youten, A., Wakeham, A., Tsao, M.S., et al. (2008). TAp73 knockout shows genomic instability with infertility and tumor suppressor functions. *Genes Dev* 22, 2677-2691.
8. Tomasini, R., Tsuchihara, K., Tsuda, C., Lau, S.K., Wilhelm, M., Ruffini, A., Tsao, M.S., Iovanna, J.L., Jurisicova, A., Melino, G., et al. (2009). TAp73 regulates the spindle assembly checkpoint by modulating BubR1 activity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106, 797-802.
9. Wilhelm, M.T., Rufini, A., Wetzel, M.K., Tsuchihara, K., Inoue, S., Tomasini, R., Itie-Youten, A., Wakeham, A., Arsenian-Henriksson, M., Melino, G., et al. (2010). Isoform-specific p73 knockout mice reveal a novel role for ΔNp73 in the DNA damage response pathway. *Genes Dev* 24, 549-560.





Kartläggning av ursprungscellens betydelse för gliom

Det saknas en effektiv behandling för den heterogena och ofta högmaligna och svårbehandlade diagnosen gliom. Grundforskning ökar nu kunskapen om genetiska förändringar i gliom. Däremot är det fortfarande oklart i vilken celltyp den har sitt ursprung och hur denna påverkar gliomcellernas egenskaper. På Institutionen för immunologi, genetik och patologi (IGP) vid Uppsala universitet arbetar docent **Lene Uhrboms** forskargrupp med att försöka skapa ett nytt klassificeringssystem för gliom där både ursprungscell och genetiska förändringar tas med.

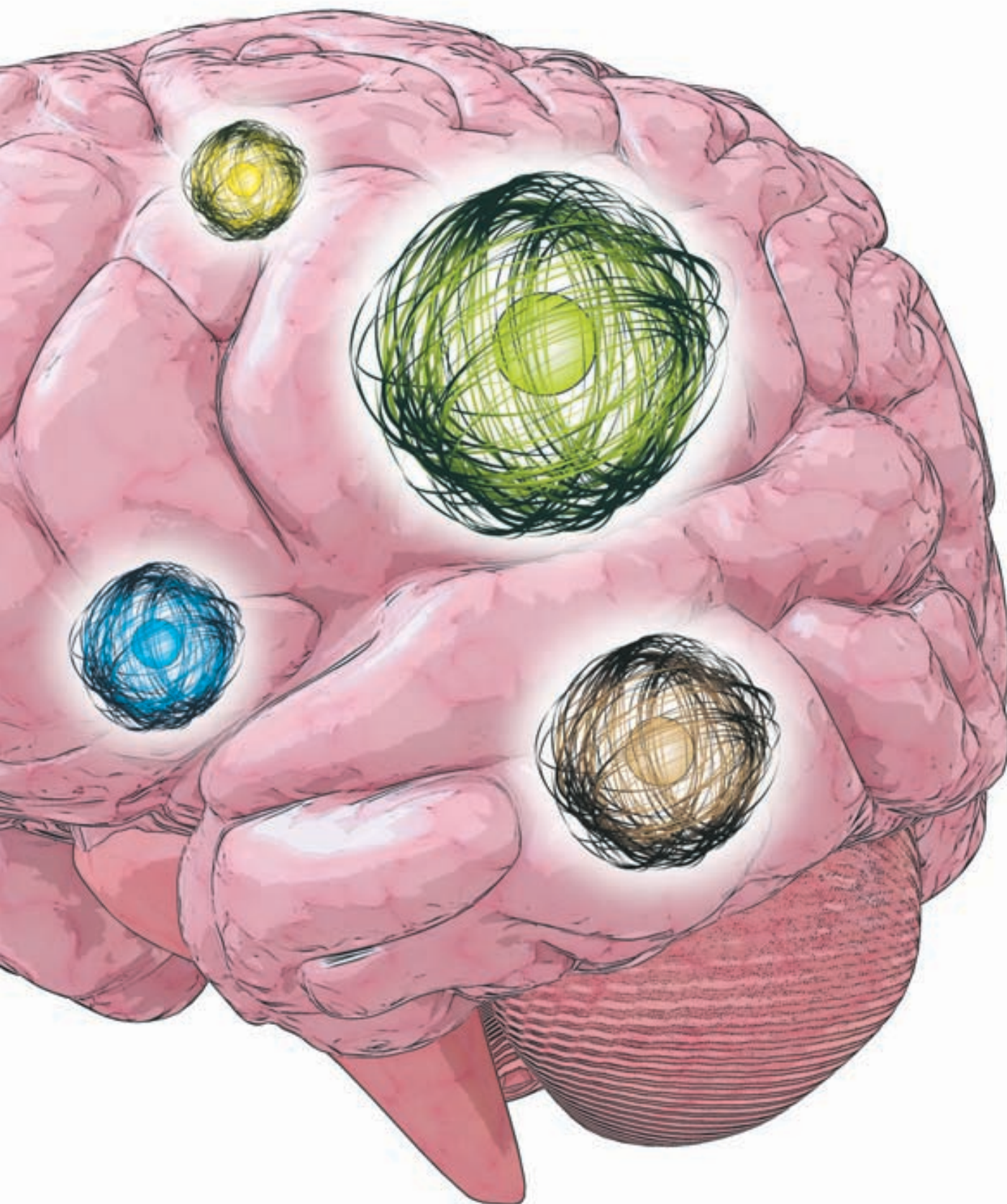
Gliom är den vanligaste typen av primär malign hjärntumör som drabbar både barn och vuxna. Den omfattar en heterogen grupp av diagnoser där de flesta är högmaligna, svårbehandlade och har mycket dålig prognos. Eftersom effektiv behandling saknas finns det ett akut behov av att hitta nya behandlingsstrategier. Grundforskning har det senaste decenniet genererat omfattande kunskap om olika

typer av genetiska förändringar i gliom vilket har lett till en detaljerad kartläggning av de mekanismer som leder till gliom.

Däremot är det fortfarande oklart vilken cell som är ursprunget till tumören och hur den påverkar tumörcellernas egenskaper. Jag är övertygad om att sådan kunskap är viktig i sökandet efter nya behandlingar och har sedan flera år tillbaka studerat potentialen hos olika

celltyper att ge upphov till gliom genom att använda avancerade musmodeller och relevanta humana cellmodeller. För den mest maligna formen av gliom, glioblastom, har vi funnit övertygande bevis för att ursprungscellen påverkar tumörens tillväxt och tumörcellernas egenskaper.

Vi arbetar nu vidare med att använda den kunskapen för att skapa en ny klassificering av glioblastom baserat på ur-



sprungscell och att identifiera målproteiner för de olika subklasserna mot vilka nya behandlingar kan utvecklas. Det långsiktiga målet är att ta fram nya, effektiva och specifika terapier mot olika undergrupper av gliom där kunskap om både genetik och ursprungscell kombineras.

GLIOM OCH GLIOBLASTOM

Gliom omfattar en stor och heterogen grupp av primära hjärntumörer som alla antas ha uppstått i någon typ av gliacell. De utgör de vanligaste primära maligna hjärntumörerna hos både barn och vuxna¹. Kliniskt delas gliomen in i olika diagnoser baserat på likheter med norma-

la gliaceller, där de vanligaste är astrocytom och oligodendrogliom, och i olika malignitetsgrader, där grad I-tumörer är benigna, grad II lågmaligna och grad III-IV högmaligna².

Benigna gliom är ovanliga och utgörs främst av pilocytiska astrocytom som nästan enbart drabbar barn. De allra

flesta gliom är dock maligna och den överlägset vanligaste diagnosen är astrocytom grad IV, även kallad glioblastom, som utgör över hälften av alla gliom. I Sverige blev år 2011 över 500 personer diagnostiserade med gliom varav drygt 300 av dessa var glioblastom.

Maligna gliom är mycket svårbehandlade av flera orsaker. De växer diffust och invasivt redan i ett tidigt stadium av sjukdomsförloppet vilket gör dem svåra att behandla med kirurgi. De är också tämligen resistenta mot strålbehandling och cytostatika (temodal) och har en stark inneboende förmåga att övergå i mer aggressiva former vilket gör prognosen långsiktigt dålig för alla patienter med malignt gliom. De flesta gliompatienter återfaller förr eller senare i sjukdomen och uppvisar då oftast en mer aggressiv tumör. Sämst är prognosen för patienter med glioblastom där ettårsöverlevnaden är 36 procent och tioårsöverlevnaden 2 procent.

CANCERSTAMCELLER GLIOMETSKÄRNA

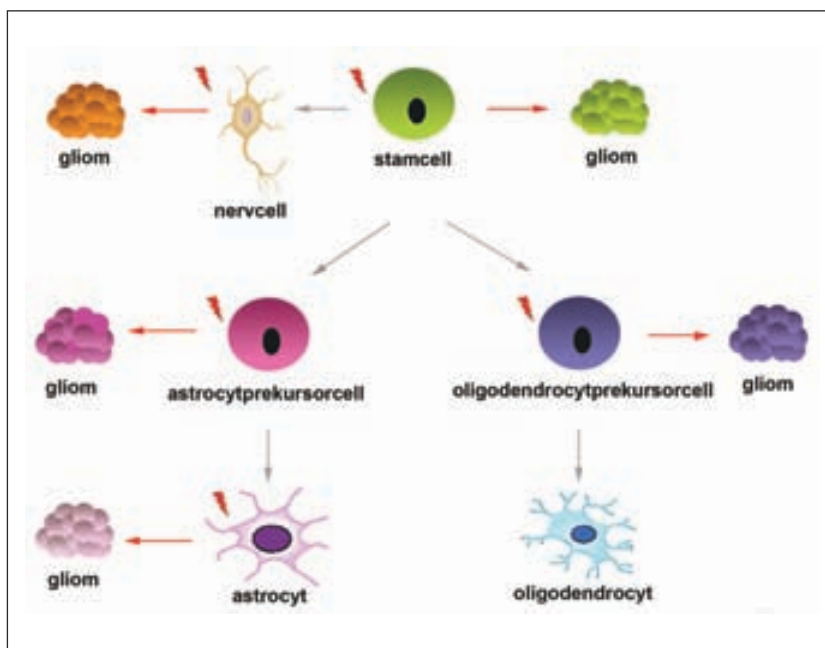
Glioblastom är heterogena tumörer som består av många olika celltyper. Förutom tumörceller finns ett stort antal normala celltyper som på olika sätt bidrar till tumörens tillväxt och överlevnad, till exempel genom att bilda blodkärl. Det har även visat sig att det finns olika sorters tumörceller i gliom, där endast en mindre andel är ansvariga för tumörens upprätthållande och tillväxt genom att de har unik tumörbildande förmåga³.

Denna delpopulation av celler kallas cancerstamceller och har hittats i många olika tumörtyper inklusive gliom där de också kallas gliomstamceller. Namnet kommer från att de uppvisar vissa likheter med normala stamceller, som oändlig självförnyelse och en förmåga att ge upphov till dotterceller med begränsad delningsförmåga och utmognad fenotyp.

Gliomstamceller uttrycker ofta proteiner som i normal vävnad är markörer för neurala stamceller och flera av dessa har kunnat användas för att identifiera och separera gliomstamceller. Det saknas dock fortfarande en universell biomarkör som märker in alla gliomstamceller.

Gliomstamceller har visat sig vara mer resistenta mot strålning⁴ och cytos-

CELLER SOM GER UPPHOV TILL GLIOM I MUSHJÄRNA



Figur 1. Många celltyper i mushjärnan kan ge upphov till gliom. Bilden visar förenklat hur den gröna stamcellen vid normal utveckling ger upphov till olika celltyper i hjärnan (grå pilar). De röda blixarna illustrerar genetiska förändringar som kan orsaka gliomutveckling från flera av dessa celltyper i mus.

Källa: Jiang och Uhrbom, UJMS, 2012

"Gliom omfattar en stor och heterogen grupp av primära hjärntumörer som alla antas ha uppstått i någon typ av gliacell."

tatika och studier i möss har visat att det sannolikt är de cellerna som ger upphov till återfall efter behandling⁵. Gliomstamceller utgör således en mycket viktig måltavla vid utveckling av nya behandlingar för gliom.

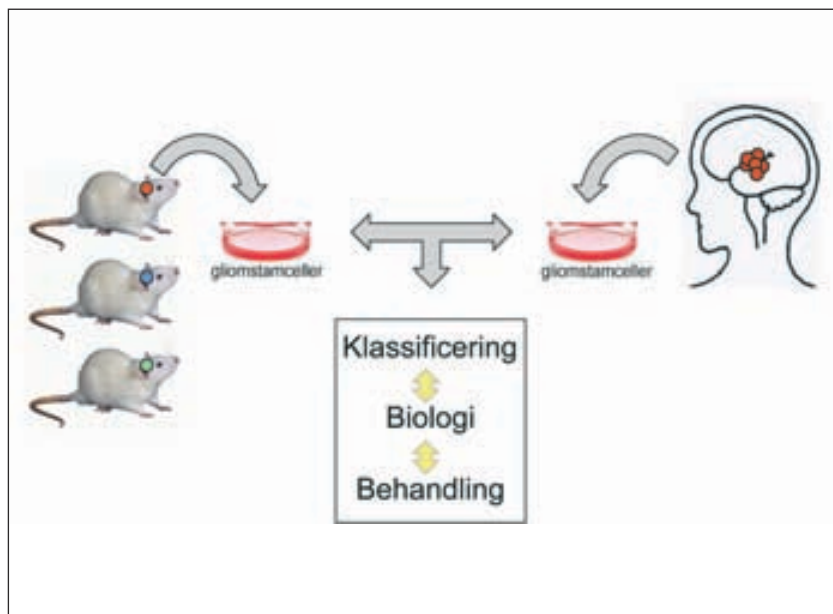
GENETISKA FÖRÄNDRINGAR

En annan aspekt av heterogeniteten i glioblastom utgörs av att tumörerna sinsemellan uppvisar en stor variation i sitt spektrum av genetiska förändringar. Precis som för all cancer uppstår glioblastom genom en ackumulering av mutationer och epigenetiska förändringar vilket leder till att cellen förlorar förmågan att kontrollera de funktioner som styr celledelning, överlevnad och rörlighet.

Glioblastom har blivit mycket väl kartlagda vad gäller genetiska förändringar och inkluderades som en av de första diagnoserna i The Cancer Genome Atlas (TCGA)-projektet som drivs av National Cancer Institute och National Human Genome Research Institute i USA. TCGA har som mål att kartlägga alla mutationer i ett tjugotal cancertyper och för glioblastom finns det nu data från mer än 500 patienter.

Från dessa och andra analyser vet vi att majoriteten av tumörerna har förlorat kontrollen över p53-, RB- och RAS-vägar men att det också förekommer många andra mutationer⁶. Genom att kombinera kunskap om genetiken (mutationer) och dess konsekvenser (globalt genuttryck) i ett stort patientmaterial

VÅR "CROSS-SPECIES"-STRATEGI FÖR ATT STUDERA URSPRUNGSCELLENS BETYDELSE I GLIOM



Figur 2. Vår studie bygger på att jämföra gliomstamceller från mus och människa med cell-, molekylär- och avancerade bioinformatiska analyser för att hitta ny kunskap om gliom som kan leda till bättre klassificering och behandling.

har 4–6 olika molekylära subtyper av glioblastom kunnat identifieras^{7,8}.

Denna klassificering har dock ännu inte haft något betydande genomslag på patienternas behandling eller prognos eftersom det saknas nya behandlingsalternativ och alla patienter fortfarande erhåller samma behandling. Kunskap från den molekylära klassificeringen kan dock vara mycket värdefull för framtågandet av nya målriktade behandlingar och ligga till grund för urvalet av patienter i framtida kliniska prövningar av dessa.

VILKET URSPRUNG HAR GLIOM?

I jakten på de genetiska mekanismer som leder till glioblastom har en annan basal aspekt av gliombiologin kommit i skymundan, den att identifiera ursprungscellen och ta reda på hur den påverkar tumörutveckling och behandling. De flesta inom fältet är överens om att den troligen är någon typ av omogen och/eller utmognad gliacell. Detta baserades initialt på att histopatologin hos gliomen ofta uppvisade likheter med normala gliaceller (till exempel astrocyter eller oligodendrocyter). Detektion av

gliaspecifika proteiner i gliomvävnad styrkte dessa likheter och ligger till grund för den nuvarande histopatologiska klassificeringen av gliom.

Långt senare har studier i olika musmodeller för gliom visat att flera olika celltyper har potential att ge upphov till gliom (figur 1)⁹. I mitt laboratorium var vi först med att visa att oligodendrocyt-prekursorceller (OPC) i mus kan utveckla gliom¹⁰ och andra forskargrupper har visat att neurala stamceller, astrocyter och även neuron har samma kapacitet.

UTGÅR FRÅN KÄND URSPRUNGSCELL

Vi tror att kunskap om ursprungscellen och hur den påverkar gliomcellernas egenskaper är ett mycket viktigt komplement till kunskap om genetiska förändringar. För att få en grundläggande förståelse för de basala mekanismer som orsakar glioblastom är det nödvändigt att också veta var de kommer ifrån och hur detta i kombination med de genetiska förändringarna påverkar tumörcellernas egenskaper.

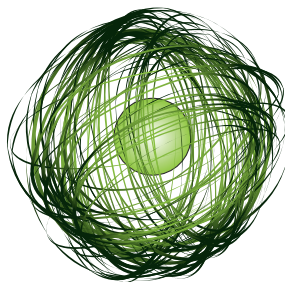
Att ta reda på vilken eller vilka celltyper som ger upphov till gliom hos människa är komplicerat eftersom tumören oftast befinner sig i ett sent stadium vid diagnos. Vår strategi är i stället att använda oss av relevanta och välkarakteriserade musmodeller för glioblastom där ursprungscellen är känd och sedan med hjälp av bioinformatik överföra denna kunskap på ett stort antal mänskliga glioblastom (figur 2).

Målet är att generera en mer kliniskt relevant subklassificering av glioblastom och identifiera nya signalvägar och målproteiner mot vilka nya terapier kan tas fram. Ett framtidsscenario är att det för varje patient kommer att bli lika viktigt att ta reda på vilken celltyp som gliomet uppstod från, som kunskap om dess genetiska förändringar och att denna kombinerade kunskap sedan vägleder vilka målriktade terapier som ska användas.

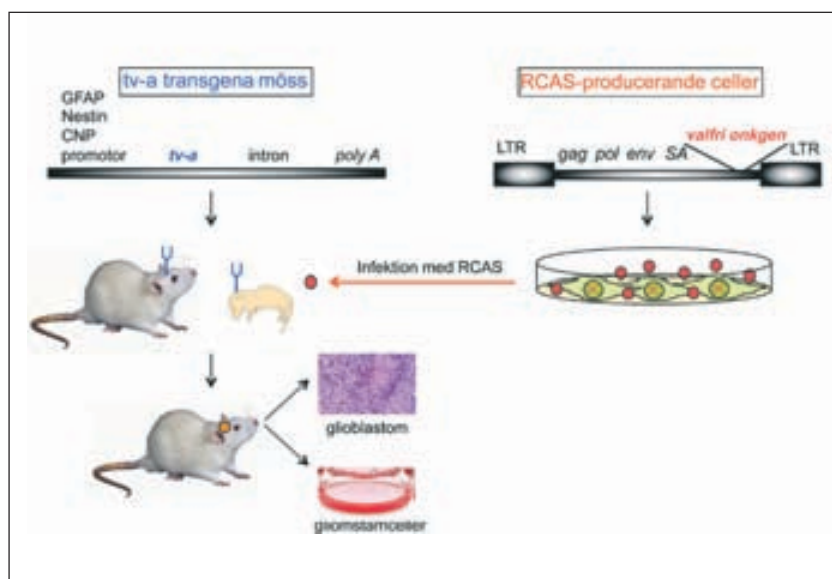
MUSMODELLER FÖR GLIOM

Musmodeller för gliom har varit ovärderliga för att ta reda på många av gliombiologins basala mekanismer och vid preklinisk testning av nya substanser. Det finns ett stort antal olika typer av musmodeller vilka grovt kan delas in i xenograftmodeller, genetiskt inducerade modeller och kemiskt inducerade mo-

"De flesta gliompatienter återfaller förr eller senare i sjukdomen och uppvisar då oftast en mer aggressiv tumör."



RCAS/TV-A-MODELLEN FÖR ATT STUDERA GLIOMUTVECKLING



Figur 3. Med RCAS/tv-a-modellen kan vi åstadkomma experimentella gliom i mus som är kliniskt relevanta. RCAS är ett retrovirus som behöver tv-a-receptorn för att kunna infektera värdcellen. Tv-a finns inte hos möss men genom att använda tv-a-transgena möss kan vi göra dem känsliga för RCAS-infektion. Vi har tre tv-a-transgena musstammar i labbet, GFAP-tva, Nestin-tva och CNP-tva. Sammantaget gör det att vi kan styra i vilken celltyp, av vilka mutationer och när tumörerna uppstår vilket gör vår modell mycket kontrollerad.

deller. De mest informativa för att studera grundläggande mekanismer är de genetiska modellerna eftersom de oftast är baserade på relevanta genetiska förändringar i mänskliga gliom (till skillnad från de kemiska modellerna) och tumörutvecklingen kan studeras redan från initieringen (till skillnad från xeno-graftmodellerna).

I mitt laboratorium använder vi tre genetiska modeller som alla är baserade på RCAS/tv-a-konceptet (figur 3). RCAS är ett retrovirus och det används som bärare av de genetiska förändringar vi vill studera. RCAS kan endast infektera celler som uttrycker tv-a (vars gen inte finns i däggdjur) och genom att använda oss av tre olika tv-a-transgena möss kan vi styra vilken celltyp som ska infekteras med RCAS och därmed ge upphov till gliom.

Vi kan också kontrollera vid vilken ålder tumören ska induceras vilket gör att vi med våra tv-a-transgena muslinjer kan modellera många olika typer och grader av pediatrika och adulta gliom, inklusive glioblastom, och dessa tumörer uppvisar stora likheter med mänskliga gliom.

”Målet är att generera en mer kliniskt relevant subklassificering av glioblastom och identifiera nya signalvägar och målproteiner mot vilka nya terapier kan tas fram.”

För att genomföra vårt projekt behöver vi även tillgång till ett stort antal humana glioblastom och gliomstamceller från glioblastom. Vi har därför sedan några år tillbaka startat ett samarbete med tre andra forskargrupper på IGP, samt Neurokirurgen och Neuropatologen på Akademiska sjukhuset för att samla in gliom och odla gliomstamceller från dessa. Hittills har vi etablerat en bank bestående av över 60 gliomstamcellskulturer med kopplad patientinformation vilka är

mycket värdefulla för den här och många andra studier. Vi har även tillgång till data (genetik, genuttryck, överlevnad) från över 500 glioblastom som samlats in i TCGA-projektet.

RESULTAT

Initialt valde vi att applicera vår strategi på glioblastom eftersom det är den vanligaste och allvarligaste formen av gliom och de resultat jag presenterar nedan kommer alla från den studien (opublicerade data). Strategin kan dock även appliceras på andra typer av gliom och vi har i senare studier även fokuserat på olika typer av pediatrika gliom.

För att ta reda på vilken eller vilka celltyper som kan vara ursprunget till mänskliga glioblastom och hur dessa påverkar tumörcellernas egenskaper har vi studerat tre olika celltyper i den vuxna hjärnan, neurala stamceller (NSC), astrocytprekursorceller (APC) och oligodendrocytprekursorceller (OPC).

Resultaten sammanfattas i figur 4. Tumörerna inducerades med hjälp av samma genetiska förändringar, vid samma ålder men i olika ursprungsceller (figur 4a). Ursprungscellen påverkade tumörutvecklingen men histopatologiskt var glioblastomen oskiljbara (figur 4b). Från dessa odlade vi ut gliomstamceller (figur 4c) som vi sedan analyserade med avseende på olika egenskaper som bland annat tillväxt, utmognad, tumörbildande förmåga och drogkänslighet (figur 4c).

Resultaten visar övertygande att ursprungscellen påverkar en rad inneboende egenskaper hos gliomstamcellerna trots att de har samma genetiska förändringar. Vi fann också att gliomstamcellerna var olika känsliga för en panel av cancerdroger beroende på vilket ursprung de hade. Dessa skillnader kunde vidare reflekteras i olika mRNA-uttrycksmönster som för varje ursprungscell gav upphov till en unik gensignatur (figur 4d).

Vi försöker nu använda de unika ursprungscellsignaturerna i en ”cross-species”-bioinformatisk analys där vi undersöker om vi kan klassificera gliomstamceller från patienter diagnostiserade med glioblastom i kliniskt relevanta grupper baserat på ursprungscell (figur 4e). Detta görs i samarbete med Sven Nelanders forskargrupp på samma insti-

Värdet av värdet

Fler patienter med KML kan uppnå MR^{4,5}

Patienter med KML får en djupare molekyllär respons med Tasigna än med Glivec.¹ Med Tasigna uppnår fler patienter MR^{4,5}, lägsta möjliga mätvärde på Ph-positiva celler, samtidigt som färre patienter går in i accelererad fas eller blastkris.¹ Det är värdet av att uppnå MR^{4,5}.

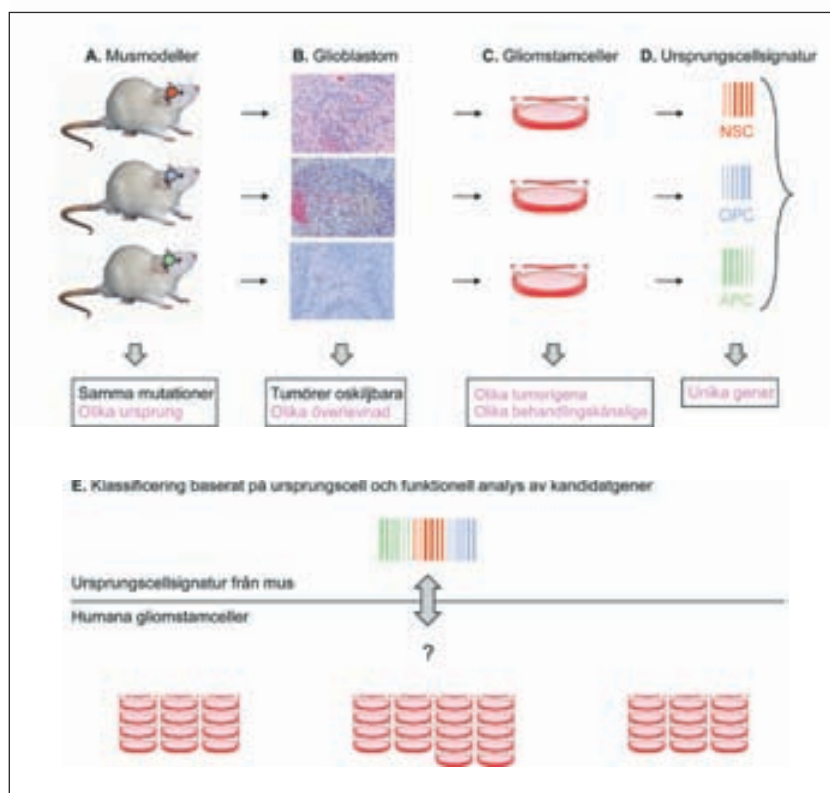
Tasigna – för djup och snabb respons.

Ref: Kantarjian HM, et al. Blood. 2012;120(21):[abstract 1676]. Data Presented at ASH 2012.

Indikation: Nydiagnostiserad Philadelphia-kromosompositiv kronisk myeloisk leukemi (KML) i kronisk fas. Samt, Philadelphia-kromosompositiv KML i kronisk och accelererad fas, med resistens eller intolerans mot tidigare behandling där imatinib ingått. Dosering: Rekommenderad dos av Tasigna är: – 300 mg två gånger dagligen till nydiagnostiserade patienter med KML i kronisk fas, – 400 mg två gånger dagligen till patienter med KML i kronisk eller accelererad fas, med resistens eller intolerans mot tidigare behandling. Mat skall inte intas under 2 timmar närmast före och minst en timme efter dosintag. Kapsel 150 mg, 112 styck i blister. Produktresumén uppdaterad 2013-01-17. Rx. F. ATC-kod: L01XE08. För fullständig information, förmån och priser vg. se www.fass.se. Novartis Läkemedel, Box 1150, 183 11 TÄBY, tel 08-732 32 00, Fax 08-732 32 01, www.novartis.se



URSPRUNGSCELLEN DIKTERAR GLIOMSTAMCELLERNAS MALIGNITET OCH GER UPPHOV TILL UNIKA GENSIGNATURER



Figur 4. Sammanfattning av de resultat vi hittills har i glioblastomprojektet och hur dessa kommer att användas i framtida studier. A) Vi har inducerat glioblastom i vuxna möss med exakt samma genetiska förändringarna men i olika ursprungsceller (stamceller, astrocytprecursorceller, oligodendrocytprecursorceller). B) Tumörerna var histopatologiskt oskiljbara men tumörerna växte med olika hastighet och gav symptom olika snabbt hos mössen beroende på ursprungscell. C) Cellbiologiska analyser visade att gliomstamceller av olika ursprung var olika tumorigena och uppvisade olika känslighet för droger. D) Genuttrycksanalyser visade att de olika ursprungscellerna gav upphov till unika gensignaturer. E) Här är projektet nu. Vi håller på med avancerade bioinformatiska analyser där vi jämför mussignaturerna med det globala genuttrycket från ett stort antal humana gliomstamceller (varje cellkultur motsvarar en patient). Preliminära data antyder att vi kan hitta nya, kliniskt relevanta subtyper av humana glioblastom med vår metod. Flera av de gener vi har hittat i ursprungscellsignaturerna analyseras också funktionellt för att ta reda på hur ursprungscellen påverkar gliomutveckling.

tution. Signaturerna innehåller också många intressanta kandidatgener vars funktion vi analyserar funktionellt i humana gliomstamceller för att ta reda på om de kan utgöra mål för nya terapier.

PERSPEKTIV FÖR FRAMTIDEN

Eftersom varje gliom är ett unikt resultat av genetik, ursprungscell och ålder så är de två viktigaste punkterna för projektets framtid att 1) identifiera fler unika gensignaturer i musgliom inducerade med andra kombinationer än de som använts i den första studien och 2) utöka

vår humana gliomstamcellsbank för att täcka in så mycket som möjligt av den mänskliga gliobiologins heterogenitet.

Med det tror vi att vår strategi kan leda till ett nytt klassificeringssystem för gliom där både ursprungscell och genetiska förändringar kombineras och att detta i sin tur kommer att generera en fördjupad kunskap om gliobiologi som är nödvändig för att kunna ta fram mer effektiva och specifika behandlingar för patienter med gliom.

REFERENSER

1. Dolecek, T. A., Propp, J. M., Stroup, N. E., and Kruchko, C. (2012). CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2005-2009. *Neuro Oncol* 14 Suppl 5, v1-49.
2. Louis, D. N., Ohgaki, H., Wiestler, O. D., and Cavenee, W. K. (2007). WHO classification of tumours of the central nervous system, 4th edn (Lyon: International Agency for Research on Cancer).
3. Singh, S. K., Hawkins, C., Clarke, I. D., Squire, J. A., Bayani, J., Hide, T., Henkelman, R. M., Cusimano, M. D., and Dirks, P. B. (2004). Identification of human brain tumour initiating cells. *Nature* 432, 396-401.
4. Bao, S., Wu, Q., McLendon, R. E., Hao, Y., Shi, Q., Hjelmeland, A. B., Dewhirst, M. W., Bigner, D. D., and Rich, J. N. (2006). Glioma stem cells promote radioresistance by preferential activation of the DNA damage response. *Nature* 444, 756-760.
5. Chen, J., Li, Y., Yu, T. S., McKay, R. M., Burns, D. K., Kernie, S. G., and Parada, L. F. (2012). A restricted cell population propagates glioblastoma growth after chemotherapy. *Nature*.
6. Parsons, D. W., Jones, S., Zhang, X., Lin, J. C., Leary, R. J., Angenendt, P., Mankoo, P., Carter, H., Siu, I. M., Gallia, G. L., et al. (2008). An Integrated Genomic Analysis of Human Glioblastoma Multiforme. *Science* 321, 1807-1812.
7. Sturm, D., Witt, H., Hovestadt, V., Khuong-Quang, D. A., Jones, D. T., Konermann, C., Pfaff, E., Tonjes, M., Sill, M., Bender, S., et al. (2012). Hotspot mutations in H3F3A and IDH1 define distinct epigenetic and biological subgroups of glioblastoma. *Cancer Cell* 22, 425-437.
8. Verhaak, R. G., Hoadley, K. A., Purdom, E., Wang, V., Qi, Y., Wilkerson, M. D., Miller, C. R., Ding, L., Golub, T., Mesirov, J. P., et al. (2010). Integrated genomic analysis identifies clinically relevant subtypes of glioblastoma characterized by abnormalities in PDGFRA, IDH1, EGFR, and NF1. *Cancer Cell* 17, 98-110.
9. Jiang, Y., and Uhrbom, L. (2012). On the origin of glioma. *Ups J Med Sci*.
10. Lindberg, N., Kastemar, M., Olofsson, T., Smits, A., and Uhrbom, L. (2009). Oligodendrocyte progenitor cells can act as cell of origin for experimental glioma. *Oncogene* 28, 2266-2275.

LENE UHRBOM, PHD, DOCENT, INSTITUTIONEN FÖR IMMUNOLOGI, GENETIK OCH PATOLOGI, UPPSALA UNIVERSITET, LENE.UHRBOM@IGP.UU.SE



SVÅRKONTROLLERAD KRONISK SMÄRTA. ESKALERANDE OPIOIDDOS. FORTFARANDE ONT.

NÅGOT MÅSTE GÖRAS.



Metadon Abcur är en stark opioid som används vid behandling av svår kronisk smärta där endast opioider ger tillräcklig analgetisk effekt. Metadon Abcur har mindre sederande effekt än morfin.

För att underlätta långsam titrering och individuell dosering är tabletterna delbara och finns i styrkorna, 5 mg och 20 mg.

ABCUR

Vi gör nödvändiga läkemedel tillgängliga

Abcur tillhandahåller nödvändiga läkemedel i Norden. Läkemedel som är efterfrågade av sjukvården och som gör skillnad. Vi ansvarar för utveckling och marknadsföring av nödvändiga läkemedel.

❖ Beroendeframkallande medel. Iakttag största försiktighet vid förskrivning av detta läkemedel.

N07BC02 (metadonhydroklorid) Rx, F Narkotiskt analgetikum. Namn: Metadon Abcur tablett 5 mg och 20 mg. Indikation Metadon Abcur 5 mg: Underhållsbehandling till opioidberoende patienter parallellt med medicinsk och psykologisk behandling och social rehabilitering. Behandling av svår kronisk smärta där endast opioider ger tillräcklig analgetisk effekt. Indikation Metadon Abcur 20 mg: Behandling av svår kronisk smärta där endast opioider ger tillräcklig analgetisk effekt. Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Metadon påverkar de psykomotoriska funktionerna till dess att patienten har stabiliserats på en lämplig nivå. Patienten bör därför inte framföra fordon eller använda maskiner förrän man uppnått stabilisering och det inte har förekommit några missbrukssymtom under de senaste sex månaderna. Hur snart patienten åter är kapabel att framföra fordon och använda maskiner varierar i hög grad från person till person och måste fastställas av läkaren. För ytterligare information hänvisas till nationella riktlinjer för metadonbehandling. EKG bör kontrolleras hos alla patienter innan start av analgetisk terapi samt vid steady state om andra samtidiga riskfaktorer för QT-förlängning föreligger samt hos äldre patienter vid dosering av metadon överstigande 50 mg/dag, samt innan doshöjning till överstigande 100 mg/dag. Produktresuméernas senaste översyn 2013-02-07. För fullständig produktinformation och pris, se www.fass.se.

Lokala patientregister kan ge stora fördelar för kliniken dagliga verksamhet samtidigt som det utgör en källa för forskning och utvärdering. **Anders Vikström** berättade vid ett seminarium på Onkologdagarna om sina erfarenheter av att bygga upp ett lokalt patientregister på Lungkliniken i Linköping och hur det blivit ett viktigt arbetsredskap i det dagliga kliniska arbetet.



Anders Vikström

Det register som Anders Vikström, överläkare vid lungkliniken i Linköping, varit med att utveckla grundar sig i flera behov av förbättring som de identifierade på kliniken. Centrumledningen vill ha svar på om de läkemedel som används har en rimlig balans mellan kostnad och effekt samtidigt som läkarna vill ha ett verktyg för att snabbt kunna få en överblick över en patients behandlingshistorik vid överlämning mellan läkare. Dessutom utgör ett väl fungerande patientregister en utmärkt bas för att få bra data för forskning.

– Vårt mål med det nya system vi utvecklat var bland annat att få en överskådlig grafisk presentation av varje patients behandlingar. De journalsystem vi har är tyvärr fruktansvärt

ogenomträngliga när man ska sätta sig in i en patients sjukhistorik. Med den nya lösning vi tagit fram, berättade Anders Vikström, tar det inte ens en minut att snabbt veta typ och utbredning av tumörsjukdomen samt när och i vilken ordning alla behandlingar givits.

TRADITION AV REGISTERFÖRING

I grund och botten finns det nationella lungcancerregistret inom INCA. Registret har en bred geografisk täckning, men det har ett antal tillkortakommanden. Exempelvis registreras endast vilka cytostatikapreparat som används men inte start och stoppdatum för behandlingarna eller vilken eller hur långvarig effekt de haft. Inte heller framgår hur övriga behandlingsformer används. På lungkliniken i Linköping har man fört ett lokalt kemoterapiregister sedan 2002 vilket givit underlag bl.a. för produktionsstatistik och hjälpt till när man ska beräkna möjlig patientrekrytering till olika studier.

Det lokala registret behövde dock utvecklas för att kunna bli ett verktyg som hjälper i den kliniska vardagen. – Det gamla registret låg i en Access-databas och täckte bara in cytostatikabehandlingar, berättade Anders Vikström, vilket innebär att vi behövde tänka om inför skapandet av vårt nya register.

NYTT REGISTER MED NYA MÖJLIGHETER

Det system som man nu börjat använda i Linköping visar varje patients samlade behandlingshistoria på en enda skärmbild. På en graf med en tidsaxel kan man följa när behandlingar påbörjats och avslutats samt när operationer och andra händelser inträffat. Nedanför detta finns information om genomgångna undersökningar, tid och plats för metastaser samt PROM:ar (patient related outcome measures, t.ex. symtomskallor och andra värden på patientens upplevda hälsa). Se figur 1.

– De senaste åren har jag nästan kommit att leva med det register vi för vid lungkliniken, berättade Anders Vikström, och den registermodul vi har varit med att utveckla har väckt intresse på andra platser i landet. Det är kanske något pretentiöst att kalla det för en källa för vetenskaplig forskning redan



**Praktisk läkemedelsupp-
följning i klinisk vardag**



FIGUR 1: BEHANDLINGSHISTORIA PATIENT, SKÄRMBILD

Exempel på hur en patient kan presenteras i systemet. Röd linje visar given behandling. Gröna och röda rutor visar tidpunkt för undersökningar och bedömningar. Underst finns information om bl.a. metastaslokaler.

idag. Men det är i varje fall en källa till kontinuerlig kunskapsutveckling för de som arbetar med registren idag.

**ETT REGISTER BLIR ALDRIG BÄTTRE ÄN DE DATA SOM
FÖRS IN**

Redan idag har man utnyttjat den information om patienter som finns registrerad för uppföljning. – Vi vill ju att våra patienter ska ha samma progressionsfria överlevnad som patienterna i registreringsstudierna. Genom registret har vi kunnat följa patienter genom behandlingen och kunnat utvärdera sådant som patientens hälsostatus vid behandlingsstart för att se hur det påverkar utsikterna vid behandling, beskrev Anders Vikström.

– Indikationen hittills är att överlevnaden hos våra patienter ofta överträffar registreringsstudiernas resultat. Jag hoppas att andra kliniker i landet kommer att vilja använda systemet eftersom vi då snabbare tillsammans skulle kunna lära oss hur vi bäst använder de många nya lovande men dyra preparat som sannolikt kommer att finnas tillgängliga i en snar framtid.

Ett register kan aldrig bli bättre än den data man för in i det och personal behöver avsättas för att säkerställa att det blir gjort. – Det är min övertygelse att ekonomiska morötter är en av de starkaste verktygen för att få detta att fungera. Se vilken effekt kömiljarderna haft på nybesöksväntetiderna! Tänk om vi på motsvarande sätt kunde få en registermiljard eller två som fördelades i relation till hur snabbt och bra man förde sina register.

Det register vi nu har tagit fram är enkelt att föra in ny data i och idealiskt vore om alla som hanterar patienter mata

in information i det. När man ändå sätter sig in i en ny patient tar det försumbart längre tid att även föra in informationen i registret, information som sedan kommer finnas tillgänglig framöver. sade Anders Vikström. – Men idag är det jag, en sekreterare och sjuksköterskorna på behandlingsmottagningen som sköter merparten av införandet. Naturligtvis vore det bättre om dataöverföring var möjlig direkt från journalsystemen men vägen dit förefaller oändlig. En lösning skulle då vara att kunna ha anställda personer som utbildats till registrering och registervård.

- Min förhoppning, avslutade Anders Vikström, är att när mina kollegor vänjer sig vid systemet och ser vilka fördelar de har av det i sitt arbete kommer införandet av data att bli högre prioriterat.

DRIVKRAFTER FÖR FUNGERADE REGISTER

Anders Vikströms anförande var en del i symposiet "Individerstyrd behandling i vård och forskning – utnyttjar vi våra möjligheter" som arrangerades av Pfizer och AstraZeneca. Vid den efterföljande paneldiskussionen togs flera frågor om registrens organisation och funktion upp. Två centrala punkter är hur införandet av uppgifter i registren ska bli bättre och behovet av en nationell samordning.

Mef Nilbert, chef för RCC Syd, poängterade behovet av särskilda anställda likt de "registrars" som finns i USA, det vill säga personer som brinner för data och kan införa den med kvalitet. – Anders ska inte sitta på fredagskvällen eller lördag förmiddag och föra in data, då ska han sitta och ta ut data istället! Flera röster från auditoriet önskade också bättre



IT-system som automatiskt kan föra över data till registren.

Reflektionen om att målrelaterad ekonomisk ersättning är den mest effektiva drivkraften ledde Eva Eliasson från Pfizer att fråga om möjligheten att kunna få nytta av införd data här och nu kan vara en minst lika stark drivkraft för de behandlande läkarna. Anders Vikström höll delvis med och hoppades att doktorerna på hans klinik såg de fördelar registret ger. – Men det kräver att införd data dyker upp på skärmen direkt istället för att man som i vissa register får vänta mer än ett år innan återkopplingen sker, sade han.

Även Thomas Hatschek, som varit medicinsk ansvarig för sydöstra sjukvårdsregionens regionala cancerregister under nio år, höll med om att register som är nära de som för in informationen blir mer använda.

– Resultaten av det som kommit ut från regionala cancerregistren har historiskt varit svagt, sade Thomas Hatschek, och en orsak är att det fanns ett uppdrag på nationell nivå att föra register men bristande motivation lokalt att driva det vidare och utveckla det. Ett register som finns tillgängligt nära de som ska använda det och som ger tydliga fördelar i det dagliga arbetet ökar motivationen att utnyttja det, avslutade Thomas Hatschek.

Eva Eliasson och Johanna Jacob från AstraZeneca underströk att möjligheten att på detta sätt kunna följa patienter inte bara på enskilda kliniker utan nationellt, en svensk kohort, skulle vara unikt i världen och kunna generera kunskap och intresse även internationellt.

WEBBASERAT STÖD FÖR HELA LUNGCANCER-PROCESSEN

Lungkliniken i Linköping är den första kliniken i Sverige som implementerat systemet för lungcancerbehandling. Systemet är ännu inte färdigutvecklat men kliniskt fullt användbart. Syftet med systemet är att erbjuda bättre och effektivare vård genom att brukarna direkt kan se nyttan av att föra in behandlingsdata då data genererar en praktisk behandlingsöversikt. Arbetet med registret startade för drygt två år sedan och arbetet med utvecklingen av registret har varit en källa till kontinuerlig kunskapsutveckling för de som arbetar med registren.

För knappt ett år sedan var ”prototypen” klar att använda samtidigt som förbättringar efter det löpande har genomförts. SLL och Lungonkologiskt centrum vid Karolinska och Akademiska Sjukhuset i Uppsala har tagit del av Linköpings framtagna modell i syfte att implementera den i vårdkedjan i pågående utvecklingsprojekt.

JOHAN LUNDBERG, MEDICINSK SKRIBENT





PÅ- OCH AVKNAPP FÖR VIKTIG TUMÖRSUPPRESSOR- GEN IDENTIFIERAD

I friska celler finns en ständig balans mellan onkogener och tumörsuppressorgener. Förr trodde man att cancer enbart uppkom när det uppstod skador på DNA som ändrade den balansen. I dag vet man att en avstängning av tumörsuppressorgener även kan ske genom epigenetiska förändringar. På Karolinska institutet har man nu lyckats identifiera nya mekanismer för hur detta regleras, hur processen kan göras reversibel och att man genom att styra epigenetiken kan sätta på specifika tumörsuppressorgener igen. Här presenterar professor **Dan Grandér** och doktoranden **Per Johnsson** hur det går till.

Inom DNA finns proteinkodande gener som innehåller koden för hur våra livsnödvändiga proteiner ska se ut. Det finns till exempel gener som kan orsaka cancer, så kallade onkogener, medan andra gener motverkar cancer, så kallade tumörsuppressorgener. Mellan dessa gengrupper upprätthålls en ständig balans och det är när denna balans störs, och cancergener aktiveras medan cancerhämmande gener inaktiveras, som cancer kan utvecklas.

I vår forskargrupp vid Karolinska institutet försöker vi förstå hur cancerceller lyckas stänga av de cancerhämmande generna. Förr trodde man att detta uteslutande skedde genom fysiska skador, det vill säga att mutationer uppstod i DNA, men i dag vet vi att denna avstängning ofta även sker via så kallade epigenetiska förändringar. Dessa förändringar ändrar inte själva DNA-koden, utan leder i stället till att DNA blir svåråtkomligt för de proteiner som avläser det, och att det därför inte kan avkodas till RNA och proteiner.

Till skillnad mot fysiska skador i DNA-koden är epigenetiska förändringar reversibla. Det är just dessa epigenetiska

förändringar som vi kartlägger. Genom att förstå denna process hoppas vi kunna omvända inaktiveringen och få till en återaktivering av de cancerhämmande generna. Förhoppningen är att man på detta sätt skall kunna påverka tumörcellernas utveckling och känslighet för befintlig behandling.

I samarbete med forskare vid The Scripps Research Institute, USA, och University of New South Wales, Australien, visar vi nu hur vissa av dessa epigenetiska förändringar regleras i cancerceller. Genom den nya kunskapen kan vi också designa substanser, så kallade antisense oligonukleotider, som aktivt återaktiverar dessa cancerhämmande gener. I våra modellsystem studerar vi den cancerhämmande genen PTEN och visar att sådan reaktivering kan utgöra ett nytt mål för framtida cancerläkemedel.

ICKE PROTEIN-KODANDE RNA

För att förstå de bakomliggande faktorerna till epigenetisk inaktivering av cancerhämmande gener har vi fokuserat på att studera en ny typ av RNA, så kallade icke-proteinkodande

RNA. Med detta avses RNA som avläses från DNA men som ändå inte kodar för proteiner. Det har visat sig att trots avsaknad av proteinkodande egenskaper, så har dessa RNA fortfarande en viktig funktionell betydelse, till exempel genom att reglera epigenetiska förändringar i cancerceller.

Då det humana genomet för första gången sekvenserades inom ramen för HUGO (The Human Genome Organisation) för närmare 15 år sedan blev två saker häpnadsväckande tydliga. Först och främst fanns det betydligt färre proteinkodande gener än man tidigare trott. De första uppskattningarna antydde omkring 50 000 proteinkodande gener, men HUGO-projektet visade att det verkliga antalet gener bara var närmare 20 000. Denna oväntat låga siffra innebar att människan inte har nämnvärt många fler gener än vad många andra, mindre komplexa organismer, som mus och bananflugor, har.

HUGO-projektet visade även att stora delar av det humana genomet verkar bestå av vad som kommit att kallas för "skräp", det vill säga DNA som inte alls kodar för några proteiner. Man gjorde upptäckten att den del av människans DNA som kodar för proteiner endast utgör omkring 2 procent av det totala mänskliga genomet. Majoriteten av allt DNA som finns i varje cell, verkade inte ha någon uppenbar funktion och namnet skräp- eller "junk"-DNA etablerades.

I samband med att nya tekniker har etablerats sedan HUGO genomfördes, står det nu klart att stora delar av de 98 procent som kom att kallas skräp, i själva verket innehåller mycket viktig information och till stora delar faktiskt avläses till RNA, trots avsaknad av proteinkodande egenskaper. Dessa icke proteinkodande RNA har under senare år visat sig ha för cellen helt nödvändiga funktioner, som att exempelvis hantera uttrycket av andra gener.

Det är just inom dessa "skräp"-områden som vi har kartlagt en helt ny gen för ett viktigt icke proteinkodande RNA. Inom vårt arbete, som nyligen publicerades i tidskriften *Nature Structural and Molecular Biology*¹, visar vi att detta RNA i sin tur reglerar huruvida den cancerhämmande genen PTEN ska vara av eller på. Genom att kartlägga och förstå denna mekanism visar vi vidare att vi kan omvända processen, återaktivera uttrycket av PTEN, och därmed också göra tumörceller mer känsliga för kemoterapibehandling.

PTEN

PTEN (phosphatase and tensin homolog) är en av de vanligast inaktiverade tumorsuppressorgenerna². Under tumörutveckling kan inaktiveringen ske såväl epigenetiskt som via fysiska skador på DNA (deletioner och mutationer). I normala fall reglerar PTEN cellens tillväxt och överlevnad på en mängd olika sätt, och rätt uttryck av PTEN är helt nödvändigt för att förhindra okontrollerad celltillväxt. Studier i möss visar att mycket små skillnader i uttryck av PTEN kan leda till att exempelvis bröstcancer utvecklas³. Normala celler har därför utvecklat en rad olika mekanismer för att uttrycket av denna viktiga cancerhämmande gen upprätthålls. Trots dessa olika sätt att upprätthålla uttrycket av PTEN i normala celler är det vanligt förekommande att just PTEN är dysreglerat i en rad olika cancerformer.

EPIGENETISK REGLERING AV PTEN

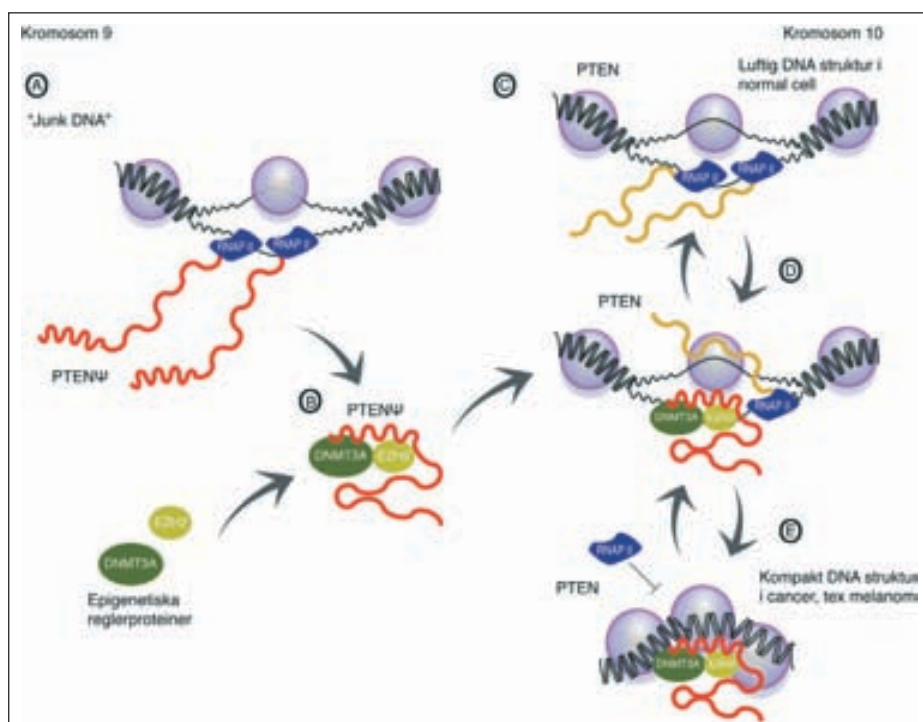
Inom vår forskargrupp har vi studerat betydelsen för regleringen av PTEN i delar av de 98 procent av det mänskliga genomet som inte innehåller någon information för proteinkodande gener. Det var just inom dessa områden som vi nyligen upptäckte en ny gen som uttrycker ett icke proteinkodande RNA. Denna gen visade sig vara en så kallad pseudogen till den proteinkodande PTEN-genen, belägen på en annan kromosom än själva PTEN-genen.

Pseudogener är icke-kodande varianter av vanliga gener, ibland med mycket stor sekvenslikhet. Längre har man trott att dessa gener inte är funktionella på grund av att de inte kodar för proteiner. I våra studier fann vi att pseudogenen till PTEN (PTEN Ψ) läses till ett RNA som i sin tur reglerar den proteinkodande PTEN-genen genom epigenetiska förändringar (figur 1a-e).

Genom att öka eller minska uttrycket av PTEN Ψ , lyckas vi i våra modellsystem att antingen slå av eller slå på uttrycket av just PTEN. Vi visar även att vi kan modifiera denna cellulära mekanism och aktivera uttrycket av PTEN i modellsystem där PTEN normalt är nedreglerat. Denna reglering av PTEN visar sig följaktligen ha betydelse för såväl celltillväxt som för känslighet för cellgiftsbehandling. Vi visar bland annat att denna typ av PTEN-aktivering avsevärt ökar tumör-



"Inom vårt arbete visar vi att detta icke proteinkodande RNA reglerar huruvida den cancerhämmande genen PTEN ska vara av eller på."



Figur 1. PTENΨ transkriberas till RNA (A) varvid PTENΨ binder till de epigenetiska reglerproteinerna DNMT3a och EZH2 (B). PTEN transkriberas från kromosom 10 (C) men dess transkription kan hämmas av ett komplex med PTENΨ-EZH2-DNMT3a (D). I tumörvävnad kan denna interaktion stänga av PTEN genom att PTEN-genen intar en kompakt och svåråtkomlig struktur (E).

cellers känslighet för traditionell kemoterapibehandling med exempelvis antracyclinpreparatet doxorubicin.

Sedan tidigare känner vi till en rad olika proteiner som medierar och reglerar epigenetiska förändringar. Till exempel har proteiner som DNMTs (DNA-metyltransferaser), EZH2 (enhancer of zeste homolog 2) visat sig delta i denna process, men hur dessa rekryteras till specifika gener har till stor del varit okänt. I vårt fall har vi lyckats visa att det icke protein-kodande RNA:t PTENΨ binder och rekryterar dessa epigenetiska reglerproteiner till PTEN-genen och på så sätt medierar epigenetisk avstängning av PTEN-genens läsning till mRNA.

Det intressanta är att epigenetisk inaktivering av PTEN i detta fall är en reversibel process. Om man blockerar och bryter ned PTENΨ så upphör rekryteringen av de epigenetiska reglerproteinerna till PTEN, varvid PTEN reaktiveras (figur 1d-e).

SAMMANFATTNING

Inom detta arbete har vi alltså i detalj kartlagt en unik pseudogen, PTENΨ, som vi visar uttrycks till RNA och via detta RNA reglerar det epigenetiska tillståndet av PTEN. Genom att förstå denna process, visar vi även att man kan påverka och reglera uttrycket av tumörsuppressorgen PTEN. Det vi funnit inom ramen för detta specifika arbete är antagligen bara toppen av ett isberg. Det har sedan länge varit känt att många tumörsuppressorgener kan inaktiveras via epigenetiska förändringar, men de bakomliggande faktorerna till detta har till stor del varit okända.

Genom att förstå hur detta sker, bör vi i framtiden kunna utveckla nya molekyler som specifikt reaktiverar dessa tumörsuppressorgener. Det skulle i sin tur kunna förbättra såväl befintlig behandling som leda till utveckling av nya läkemedel.

Det döljer sig inte mindre än cirka 14 000 pseudogener i det mänskliga genomet⁴. Inom detta arbete har vi kartlagt en av dessa, och har visat att den har en ytterst viktig funktion. Det kvarstår utan tvekan en mängd arbete för att förstå om pseudogener har en mer generell roll i genreglering i stort. Varje liten pusselbit som läggs i detta pussel kan i framtiden komma att utgöra nya möjligheter för att designa läkemedel och på så sätt förbättra våra befintliga cancerbehandlingar.

REFERENSER

1. Johnsson, P. et al. A pseudogene long-noncoding-RNA network regulates PTEN transcription and translation in human cells. *Nature structural & molecular biology*, doi:10.1038/nsmb.2516 (2013).
2. Salmena, L., Carracedo, A. & Pandolfi, P. P. Tenets of PTEN tumor suppression. *Cell* 133, 403-414, doi:10.1016/j.cell.2008.04.013 (2008).
3. Alimonti, A. et al. Subtle variations in Pten dose determine cancer susceptibility. *Nature genetics* 42, 454-U136, doi:10.1038/Ng.556 (2010).
4. Pei, B. K. et al. The GENCODE pseudogene resource. *Genome Biol* 13, doi:10.1186/Gb-2012-13-9-R51 (2012).

DAN GRANDÉR, PROFESSOR, INSTITUTIONEN FÖR ONKOLOGI-PATOLOGI, KAROLINSKA INSTITUTET, SOLNA, DAN.GRANDER@KI.SE

PER JOHNSON, DOKTORAND, INSTITUTIONEN FÖR ONKOLOGI-PATOLOGI, KAROLINSKA INSTITUTET, SOLNA, PER.A.JOHNSON@KI.SE





THE NEW FACE OF 2nd-LINE mRCC TREATMENT



MÅNADER

MEDIAN PFS FÖR AXITINIB MOT 4,7 MÅNADER FÖR
SORAFENIB VID BEHANDLING AV mRCC ($P < 0,0001$)¹

INLYTA® är indicerat för behandling av vuxna patienter med avancerad njurcancer (RCC) efter svikt på tidigare behandling med sunitinib eller cytokin¹

Referenser: 1. INLYTA® produktresumé September 2012. www.fass.se

INLYTA® (axitinib), L01XE17, dragerad tablett, 1 mg, 5 mg, Rx, F. **Indikationer:** Inlyta® är indicerat för behandling av vuxna patienter med avancerad njurcancer (RCC) efter svikt på tidigare behandling med sunitinib eller cytokin. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot axitinib eller mot något hjälpämne. **Varningar och försiktighet:** För ingående beskrivning av varningar och försiktighet se www.fass.se. För dosering, uppgift om förpackningar och priser samt mer information se www.fass.se. www.pfizer.se **Senaste översyn av produktresumén:** 2012-09. Approvalnr INL20130225PSE06



www.pfizer.se

Unik registerstudie följer cancerpatienten genom registren



Sverige har en god tillgång till hälsodata via register och det finns en stor önskan om att ta vara på den kunskap som finns gömd i dessa data. Här följer våra erfarenheter av att sammanföra uppgifter ur flera olika register och därmed få ett kraftfullt verktyg för att följa en stor nationell patientkohort.

RENCOMP-studien (the RENal COMParison), Treatment and overall

survival in renal cell carcinoma: a Swedish population-based study (2000–2008), publicerades i British Journal of Cancer i april i år¹. Delar av resultaten har även tidigare presenterats som posters vid bland annat ESMO och ASCO GU. Den är av de första registerstudier i sitt slag på cancerområdet i Sverige där data ur flera olika svenska register kombinerats, i syfte att följa vårdförlopp, medicinering och överlevnadstid för

samtliga patienter med njurcancer under de senaste tio åren. Att samla sjukdomsspecifika hälsodata för en hel befolkning på det sätt som gjorts i RENCOMP-studien hade sannolikt inte kunnat göras någon annanstans än i Sverige.

FRÅGESTÄLLNING

Innan ett nytt läkemedel godkänns och introduceras på marknaden finns redan en förhållandevis god kunskap om det



Genom att utnyttja den unika tillgång till registerdata i de svenska hälsoregistrerna kan den retrospektiva registerstudien RENCOMP visa på en statistiskt signifikant skillnad i överlevnad hos svenska patienter med njurcancer mellan tiden före och efter tyrosinkinashämmarnas introduktion 2006. Här delar studiens initiativtagare onkologen **Thomas Wahlgren**, medicinsk rådgivare på Pfizer, och samarbetspartnern professor **Börje Ljungberg**, Norrlands universitetssjukhus, med sig av sina erfarenheter från arbetet med studien.

aktiva ämnets biologiska aktivitet, hur det påverkar en sjukdoms förlopp och vilka biverkningar det skapar. Men efter introduktionen formligen exploderar kunskapsmängden. Antal patienter som behandlats med preparatet och antalet läkare som får erfarenhet av att använda läkemedlet ökar exponentiellt och deras erfarenheter utgör en enorm källa till ny kunskap. Problemet är bara att den kan vara svår att sammanställa, eftersom den

skapas i klinisk vardag och inte inom ramen för studier.

Finns det då något sätt att försöka få grepp om alla dessa erfarenheter för att utvärdera hur läkemedlet fungerar i praktiken? Genom att utnyttja den unika tillgång till registerdata som finns i landet har vi genom RENCOMP-studien kunnat se hur överlevnaden hos patienter med metastaserad njurcancer har förbättrats sedan läkemedel baserade på

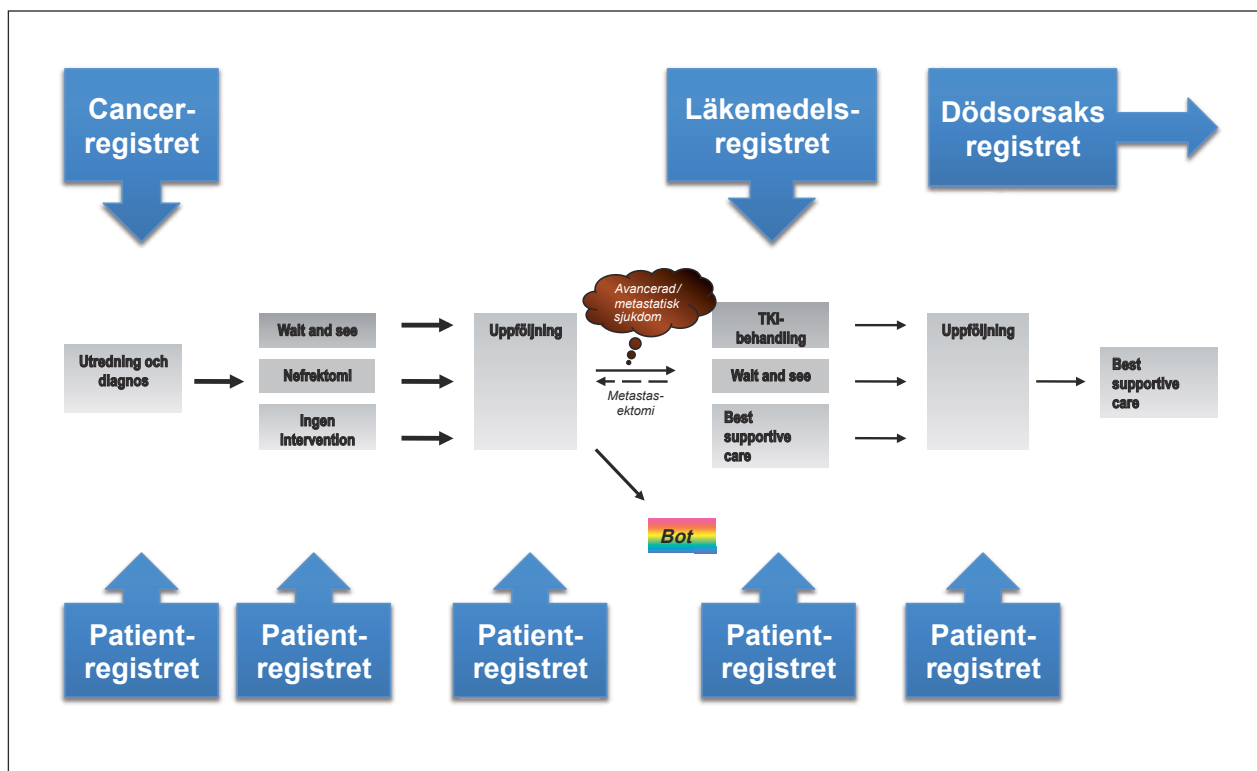
tyrosinkinashämmare introducerades/blev tillgängliga i mitten på 2000-talet.

Hur gick vi då tillväga, vilka hinder tog vi oss över på vägen och vilka är de viktigaste lärdomarna? Låt oss innan vi besvarar de frågorna först ge en kort historik kring de svenska registrerna.

SVERIGES REGISTERTRADITION

Det finns en djupt rotad tradition i Sverige av att föra register. Den befolk-

NJURCANCERPATIENTENS VÄRDKEDJA



Figur 1. De flesta steg i en njurcancerpatients vårdkedja dokumenteras i något epidemiologiskt register. Genom att kombinera information ur flera av Socialstyrelsens register kan man skapa en god bild av händelserna i denna kedja.

ningsstatistik som sedan 1749 förts av Tabellverket och sedermera Statistiska Centralbyrån utgör världens äldsta, kontinuerliga sammanställning av befolkningsuppgifter. Knappt två århundraden senare, 1947, infördes personnumren som gav varje medborgare en unik identitet vid kontakter med myndigheter. Personnumren har också kommit att bli en viktig del i de svenska registren då de, även efter att de blivit avidentifierade, gör det möjligt att följa varje sjuksfall genom registret.

Även vården har en lång tradition av registerföring, men det var först kring 1960-talet som nationella register med hög täckningsgrad kom att införas. Medicinalstyrelsen, sedermera Socialstyrelsen, införde då ett antal nationella epidemiologiska register för att kunna följa hälsotillståndet i landet.

Det svenska Cancerregistret inrättades år 1958, därefter följde det nationella Dödsorsaksregistret där information om varje dödsfall angavs med personnummer, datum och diagnoskod år 1961. Tre år senare upprättades det na-

tionella Patientregistret där varje vårdtillfälle inom slutenvården registrerades. Primärvården är undantagen från registret, men det rör sig fortfarande om mellan 1–2 miljoner patientbesök per år som införs.

Sedan 1960-talets första år har mycket skett. De flesta terapiområden har i dag egna kompletterande, professionellt drivna register. Inom onkologin finns diagnosspecifika register för flertalet av de vanligaste diagnoserna. Således finns en stor källa till kunskap men verktygen för att ta vara på kunskapen är inte lika utvecklade.

HUR RESAN STARTADE

När de nya läkemedlen mot metastaserad njurcancer (mRCC) baserade på tyrosinkinashämning introducerades 2006 innebar de en stor förändring för läkare och patienters inställning till sjukdomen. Flera studier kom att peka på en förlängd överlevnad och en förbättrad livskvalitet jämfört med de tidigare, interferonbaserade behandlingarna. Vi ville undersöka om det gick att visa på en

sådan förlängd överlevnad hos de svenska patienter som behandlats med de nya läkemedlen.

För att få så tillförlitliga siffror som möjligt ville vi genomföra uppföljningen med samordnad, avidentifierad patientdata. För varje patient behövde vi bland annat information om när de fick sin diagnos, när metastaseringen skedde, vilka behandlingar de erhöll och den totala överlevnaden. Men inget register innehöll all den information vi behövde.

Idén till upplägget för RENCOMP-studien väcktes ur detta tillkortakommande hos registren. Inget enskilt register följer en patient genom en hel vårdkedja. Oftast finns endast uppgifter om personnummer, datum och en kod för att en viss aktivitet eller händelse har inträffat. Däremot tyckte vi oss se att den samlade informationen i flera olika register kunde ge tillräckligt information för att genomföra studien (figur 1).

Den unika svenska lösningen med personnummer som täcker in samtliga patienter blev den sista pusselbit vi behövde för att kunna framgångsrikt ge-

HÅLL JÄRNET UTANFÖR KROPPEN

Kelerade patienter med lågrisk MDS lever längre tack vare färre hjärthändelser samt minskad oxidativ stress och progression till AML.¹ Kelering med Exjade ger hematologisk respons samt dokumenterat god sänkning av serumferritin.²⁻³ Det är också patienternas val: 97 % föredrar Exjade framför Desferal.⁴

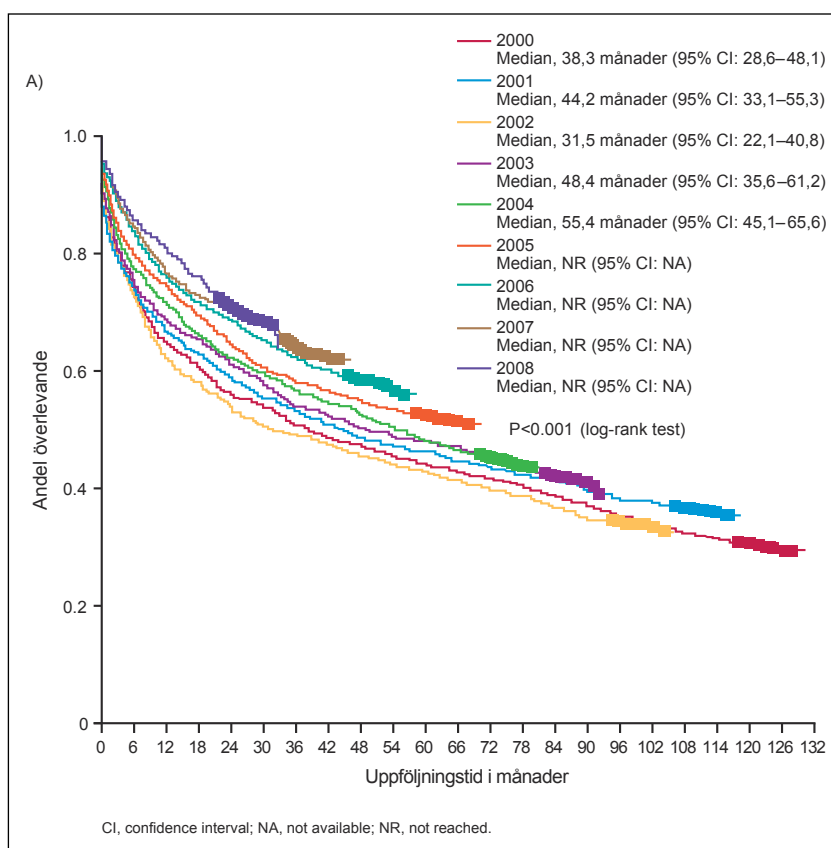
Välj att hålla järnet utanför kroppen.



Referenser: 1. Lyons, Presented ASH 2011. Abstract 2800. 2. Gattermann N et al. Eur J Hematol. 88:3;260-68. 3. Gattermann et al. Blood 2010; Vol. 116(21):2912. 4. Cappellini MD et al. Blood 2006;107(9):3455-3462.

Indikation: Exjade är indicerat för behandling av kroniskt ökad järninlagring orsakad av frekventa blodtransfusioner (erytrocytkoncentrat ≥ 7 ml/kg/månad) till patienter med betatalassemi major från 6 års ålder och äldre. Exjade är också indicerat för behandling av kroniskt ökad järninlagring när deferoxaminbehandling är kontraindicerad eller otillräcklig hos följande patientgrupper: patienter med övriga former av anemier, patienter i åldern 2–5 år, patienter med betatalassemi major med ökad järninlagring orsakad av blodtransfusioner (erytrocytkoncentrat ≥ 7 ml/kg/månad). Det rekommenderas att behandling sätts in efter transfusion av ungefär 20 enheter (omkring 100 ml/kg) erytrokoncentrat eller då det finns evidens från kliniska kontroller att kroniskt ökad järninlagring föreligger (t.ex. serumferritin > 1000 µg/l). Doseringen (uttryckt i mg/kg) skall beräknas och avrundas till närmaste hela tablettstorlek. Den rekommenderade initiala dygnsdosen av Exjade är 20 mg/kg kroppsvikt. Dosjusteringar kan göras i steg om 5 till 10 mg/kg och skall skräddarsys utifrån den enskilda patientens svar och behandlingsmål. Dispergerbar tablett 125, 250 och 500 mg. 84 tabletter i blister. Produkt-resumén uppdaterad 2011-12-19. R. F. ATC-kod: V03AC03. För fullständig information, förmån och priser v.g. se www.fass.se

TOTAL ÖVERLEVNAD PATIENTER MED NJURCANCER EFTER DIAGNOSÅR



Figur 2. Överlevnadskurvor för patienter med njurcancer uppdelade efter det år de diagnostiserats med sjukdomen. Det finns en statistiskt säkerställd inkrementell ökning i överlevnaden över tid. Kurvornas längd motsvarar den tid patienterna följts. De tjockare delarna motsvarar de patienter som censurerats (=lever så länge studien följt upp och där återstående livslängd är okänd) ur studien.

Förklaringar: NR = not reached, dvs mediantiden har ännu inte uppnåtts för de senare diagnosår; NA = not available, dvs går ännu inte att beräkna.

”Resultaten från RENCOMP visar på kraften i de svenska hälsoregistren.”

nomföra studien. Personnumret blev den röda tråd som gjorde det möjligt att följa den enskilda patienten mellan de olika registren och på så vis bygga upp en bild av sjukdomsförloppet.

Initiativet till RENCOMP-studien togs av undertecknad Thomas Wahlgren tillsammans med några forskningsintresserade kollegor på företaget. Efter att ha tagit del av liknande studier inom andra terapiområden väcktes diskussionen om att följa upp behandlingsresultaten

på onkologiområdet. I diskussionen såg vi att det kunde finnas intressant information i de svenska hälsoregistren. Det upplevdes som viktigt att ha professionen med i detta arbete, varför kliniskt verksamma bjöds in i gruppen för att färdigställa upplägget på studien, inhämta etiska och andra godkännanden samt börja arbetet med genomförandet. Forskarna som samarbetat i studien har deltagit utan ekonomisk ersättning.

Studien initierades på sedvanligt vis genom att en forskningsplan togs fram och skickades in för granskning till Etikprövningsnämnden vid Karolinska institutet. Den godkända ansökan skickades därefter in till Socialstyrelsen tillsammans med en begäran om utdrag ur de aktuella registren. Då samtliga studerade register har en gemensam huvudman och registerförare i Socialstyrelsen underlättades databearbetningen avsevärt.

Myndigheten har möjlighet och tillåtelse att sammanställa information ur sina register via personnumren. Innan informationen sedan lämnades över till vår forskargrupp så ersattes personnumren med löpnummer, vilket innebar att vår grupp fick tillgång till en stor datamängd utan någon möjlighet att identifiera enskilda personer.

För att få en så homogen patientgrupp som möjligt valde vi att inkludera patienter som diagnostiserats med njurcancer mellan åren 2000–2008, vilket rörde sig om cirka 8 000 patienter, som identifierades via sin diagnoskod i Cancerregistret. Uppgifter samkördes därefter från de övriga registren baserat på denna selektion. Genom att inte inkludera patienter som fått sin diagnos innan millennieskiftet fick vi ett patientmaterial i båda grupperna som erhållit ett relativt modernt och jämförbart omhändertagande.

SURROGATVARIABLER GAV SVAR

Att identifiera patienter med metastaserad sjukdom blev en utmaning, då den typen av information saknas i registren. Datum för metastasering är exempelvis viktigt för att kunna fastställa överlevnaden hos denna grupp. Sedan 2004 anges om det finns metastaser vid diagnostillfället (så kallad M1-status), men för patienter som diagnostiserats innan detta datum eller vars tumörer spridit sig efter diagnostillfället finns inga sådana uppgifter.

Vi kunde dock se att det fanns andra uppgifter i registren som kunde ge oss en fingervisning om när metastasering har skett. I studien har vi därför använt oss av surrogatmarkörer för att kunna uppskatta tidpunkten för första metastas. Till exempel kan det första datumet då en ”sekundär malignitet” anges i registret eller tidpunkten för första besök hos onkolog ge en bra uppfattning om



Många önskar att de inte sköt upp saker till morgondagen.

En del önskar att de kunde.

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

Avastin® (bevacizumab) är godkänt som kombinationsbehandling i första linjen vid metastaserad kolorektalcancer, icke-småcellig lungcancer, bröstcancer, njurcellscancer och avancerad ovarialcancer.

Avastin® (bevacizumab)

Indikationer: Som första linjens behandling av patienter med metastaserad:

Kolorektalcancer – Avastin i kombination med fluoropyrimidin-baserad kemoterapi.

Bröstcancer – Avastin i kombination med paklitaxel eller capecitabin.

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

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

Ovarialcancer – Avastin i kombination med karboplatin och paklitaxel, även vid recidiv tillsammans med karboplatin och gemcitabin.

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

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

Varningar och försiktighet: GI-perforation, fistlar, sår läkning, hypertension, proteinuri, tromboemboli, neutropeni, hjärtinsufficiens, blödning.

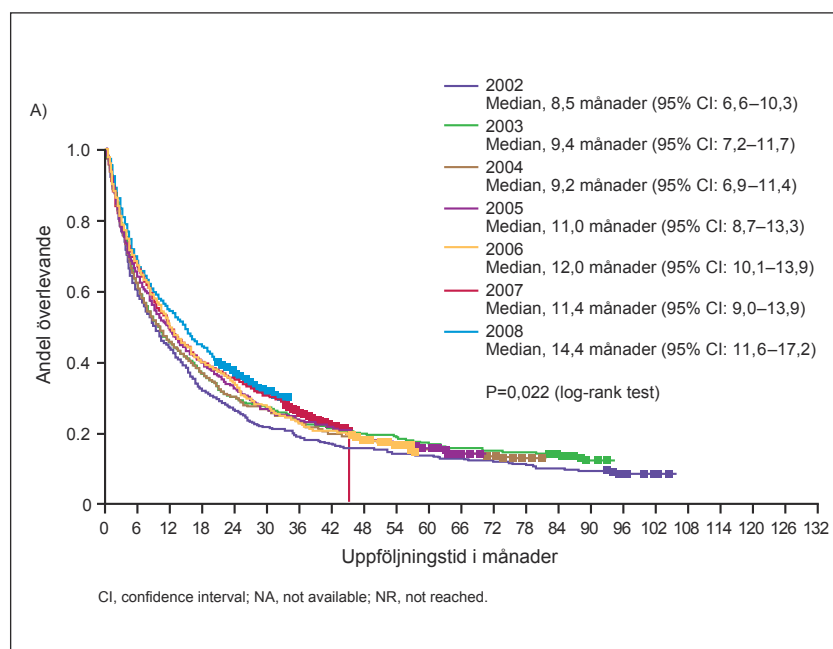
Kontraindikationer: Graviditet.

För mer information: www.fass.se, Roche AB, www.roche.se, tel 08 - 726 12 00

Produktresumé uppdaterad 2 juli 2013. (L01XC07, Rx, EF).

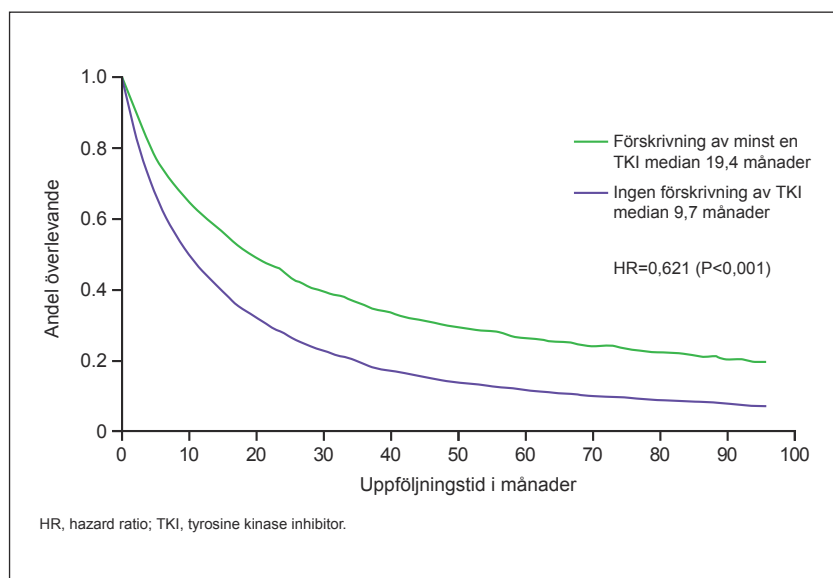
AVASTIN®
bevacizumab
Leading angiogenesis inhibition

TOTAL ÖVERLEVNAD FÖR PATIENTER MED METASTASERAD NJURCANCER EFTER DIAGNOSÅR



Figur 3. Överlevnadskurva för patienter med metastaserad njurcancer uppdelade efter det år de fick sin diagnos. Det finns en statistiskt säkerställd ökning i överlevnaden mellan åren 2002 och 2008.

KUMULATIV ÖVERLEVNAD MED OCH UTAN TKI



Figur 4. Den kumulativa överlevnaden i metastaserad njurcancer, justerad i en Coxmodell, visade sig i median vara signifikant längre hos patienter som behandlats med någon tyrosinkinashämmare jämfört med för patienter som inte fått något sådant preparat.

när metastaseringen bör ha skett. Med denna metod identifierades 2 753 patienter i gruppen ha utvecklat en metastaserande sjukdom. Det finns dock en möjlig "informationsbias" genom detta förfarande där det uppskattade metastase-

ringsdatumet sätts något senare än den verkliga metastaseringen.

RESULTATEN

Sammanställningen av uppgifter för de drygt 8 000 patienter som ingått i stu-

dien blev en grannlaga uppgift. Vi ville även göra en så tydlig jämförelse som möjligt, både inom hela gruppen och för patienterna med metastaserande sjukdom, för att kunna se hur överlevnaden ökat mest under den undersökta perioden. Vi jämförde också behandling med något av de nya läkemedlen jämfört med ingen eller traditionella behandlingsregimer. Analysen av våra insamlade data genomfördes med Kaplan-Meier-analys och multivariat Coxregression.

Resultaten från RENCOMP-studien visar på en statistiskt signifikant förbättring i total överlevnad för den totala gruppen med njurcancerpatienter som diagnostiserades åren 2006–2008 jämfört med patienter som diagnostiserades 2000–2005. Totalt diagnostiserades 8 009 patienter med njurcancer under den studerade perioden (figur 2). Faktorer som associerats till en signifikant lägre risk att dö var genomgången nefrektomi, låg ålder och kvinnligt kön.

Medianökningen i överlevnad mellan de båda perioderna för samtliga patienter med metastaserad sjukdom var knappt tre månader och statistiskt signifikant (figur 3 och 4). De patienter som behandlades med minst en tyrosinkinashämmare fick en ökad överlevnad på nästan 10 månader i median jämfört med patienter som inte fick någon eller en äldre typ av behandling. Genomgången nefrektomi och erhållen behandling med tyrosinkinashämmare var de faktorer som var starkast associerade med en signifikant lägre risk att dö.

Studien visar inte bara på en förlängd överlevnad för alla patienter med njurcancer, det finns även en tydligt förlängd överlevnad hos de med metastaserad sjukdom. Det är ett glädjande resultat både för patienterna och för de behandlande läkarna.

Man ska från detta inte dra slutsatsen att tyrosinkinashämmarna är hela förklaringen till den förlängda överlevnaden. En stor andel av ökningen beror sannolikt på andra faktorer, till exempel görs i dag fler CT-undersökningar av patienterna, fler patienter är aktuella för operation och omhändertagandet har utvecklats. Samtidigt är det ett kommuniserande system där introduktionen av tyrosinkinashämmarna kan ha drivit fram en vilja att göra mer för patienterna.

Sammanfattningsvis visar RENCOMP-studien att den totala överlevnaden för patienter med njurcancer inklusive metastaserad njurcancer ökat under åren 2006–2008 jämfört med åren 2000–2005. Introduktionen av tyrosinkinashämmare har varit en bidragande faktor i detta, liksom ökade sjukvårdsinsatser allmänt och en gynnsam samhälls- och befolkningsutveckling.

Den typ av studie vi har genomfört visar på att sammanställning av data från flera olika register är möjliga att genomföra och även att viss information som inte förts in i registren går att sluta sig till genom att studera datum och förekomst av andra händelser.

"De professionellt drivna registren ger stora möjligheter till samarbeten som kan ge kunskap som gagnar patienterna."

FRAMTIDA STUDIER

Uppföljning och kontinuerlig kunskaps-spridning är viktigt för att säkerställa att nya läkemedel används på bästa sätt. Att sjukvården och industrin kan samverka i en registerstudie som RENCOMP ger alla parter värdefull information om läkemedelseffekter hos samtliga patienter med en viss diagnos och utgör ett viktigt komplement till kliniska prövningar. Här har Sverige en särställning genom hög täckningsgrad i våra epidemiologiska register och goda möjlighet att begära ut oidentifierad information ur dessa. Goda förutsättningar för samverkan kring utvärdering och uppföljning gör också Sverige mer attraktivt för kliniska studier av nya läkemedel i ett tidigt skede.

Resultaten från RENCOMP visar på kraften i de svenska hälsoregistren. Genom registren har vi kunnat jämföra skillnaden i överlevnad för patienter med njurcancer före och efter introduktionen av tyrosinkinashämmare. Därigenom har vi kunnat visa att de nya läkemedlen bidragit till en förlängd överlevnad för svenska patienter.

Vår studie har genomförts på olika nationella, epidemiologiska register med Socialstyrelsen som gemensam huvudman. Utöver dessa register med hög täckningsgrad men relativt liten information finns diagnos- och terapispesifika register drivna av professionen. Dessa register täcker ofta in betydligt fler variab-

ler, men för en mindre patientgrupp. Registren drivs ofta med begränsade resurser vilket innebär att projektledning och lejonparten av arbetet hamnar på professionen. Ofta räcker engagemanget från professionen till att sammanställa årliga rapporter och säkerställa att införandet fortgår. Men registrens fulla potential utnyttjas inte eftersom mer omfattande analyser blir alltför tidskrävande.

STOR MÖJLIGHET TILL SAMARBETE

De professionellt drivna registren ger stora möjligheter till samarbeten som kan ge kunskap som gagnar patienterna. Information som finns i dessa register kan i framtiden bli ett viktigt komplement till kliniska studier. Men för att uppnå detta behöver registerhållarna få

tillräckligt stöd. Till exempel behövs resurser för att finansiera statistiker och projektledare som kan arbeta med dessa register på heltid.

Ett konkret exempel på att registerföringen och analyserna av införd data behöver bli bättre pekade vi på ovan. Det finns i dag inga exakta svenska siffror på hur många eller hur stor andel av patienterna som får njurcancer som sedan får en metastaserad sjukdom.

För att utöka den typ av studie vi genomfört till att omfatta register från flera olika huvudmän behöver man troligen gå i flera steg. Man kan börja med att göra jämförelser på gruppnivå mellan de olika registren. Detta ger en uppfattning om utfallet i medeltal men det går inte att säga vilka faktorer som har störst påverkan. I det andra steget följer man patienten genom alla registren men då behöver man lösa frågan om hur data från olika huvudmän kan oidentifieras innan den lämnar registerföraren utan att man förlorar möjligheten att samordna all information efter varje sjukdomsfall.

Vår förhoppning är att våra erfarenheter och lärdomar från arbetet med denna studie kan inspirera till fler liknande samarbeten inom svensk cancer-vård framöver.

REFERENS

1. Wahlgren T, Harmenberg U, Sandström P, Lundstam S, Kowalski J, Jakobsson M, Sandin R, Ljungberg B. Treatment and overall survival in renal cell carcinoma: a Swedish population-based study (2000–2008). *Br J Cancer*. 2013 Mar 26. doi: 10.1038/bjc.2013.119. [Epub ahead of print] <http://www.nature.com/bjc/journal/vaop/ncurrent/pdf/bjc2013119a.pdf>

THOMAS WAHLGREN, SPECIALISTLÄKARE I ONKOLOGI, MEDICINSK RÅDGIVARE PFIZER, THOMAS.WAHLGREN@PFIZER.COM



BÖRJE LJUNGBERG, PROFESSOR I UROLOGI, UMEÅ UNIVERSITET, SOM SAMARBETAT INOM STUDIEN UTAN EKONOMISK ERSÄTTNING ELLER ANSLAG



I april i år gjorde en delegation från Sarkomcentrum vid Karolinska universitetssjukhuset ett studiebesök på Memorial Sloan Ketterings sarkomcenter i New York. Det blev ett möte med en lite annorlunda vardagskultur, med slipsbärande doktorer och överläkare som höll "förhör" med sina kunniga och pålästa underläkare. Den svenska delegationen fick lyssna på många intressanta föreläsningar och gjorde själv flera uppskattade presentationer. Här refererar **Elisabet Lidbrink** studiebesöket.

Med på resan var chefen för endokrinkirurgiska sektionen på Karolinska universitetssjukhuset Jan Zedenius, sarkomkirurgerna Jan Åhlén, Robert Bränström, Inga-Lena Nilsson, Johan Westerdahl och Fredrik Karlsson och sarkomsjuksköterskan Sofia Grindberg. Från röntgendiagnostikavdelningen deltog Karin von Siewerts och Susanna Bellou. Elisabet Lidbrink och Theodoros Foukakis representerade onkologin.

Memorial Sloan Kettering är ett anrikt sjukhus beläget på nordöstra Manhattan, Upper East Side. Gynekologen J Marion Sims som konstruerade det första vaginala spekulomet räknas som grundare av sjukhuset som från början bara hade kvinnliga patienter. En av flera kända läkare som verkade där var James Ewing som först beskrev Ewingsarkom. Marie Curie besökte sjukhuset 1921. Sjukhusets profil är att skapa bra utbildningsprogram, det första fellowship utbildningsprogrammet i USA startade där 1927.

Memorials "fellows" kommer från 30 olika stater och 20 olika länder. John D Rockefeller har med generösa donationer bidragit till uppbyggnaden av sjukhuset som idag omfattar ett stort område med flera hus.

KRITISK MOT STRÅLBEHANDLING

Murray Brennan, vice president för International Programs berättade om verksamheten på detta jättesjukhus. Själv var han definitivt en arbetsmyra. Det är för honom självklart att arbeta varje vardag från sex på morgonen till sex på kvällen. För övrigt hade han bestämda åsikter om bland annat ductal cancer in situ (DCIS). Med mammografins införande ökade antalet patienter med DCIS. Åren 1973–1975 hittade man 1,87 fall per 100 000 mammograferade, år 2004 32 fall per 100 000.



På väg till sjukhuset: Inga-Lena Nilsson, Susanna Bellou och Jan Zedenius

SLIPS OCH FÖRHÖR PÅ
**MEMORIAL SLOAN
KETTERING**



De flesta opereras med bröstbevarande kirurgi och efterföljande strålbehandling. Murray Brennan var mycket kritisk till den strålbehandling som ges till dessa kvinnor då den på sikt riskerar att initiera ett bröstsjukdom. I USA registreras cirka 560 bröstsjukdom årligen efter radioterapi. I Sverige är detta ett ouppmärksammat problem ännu så länge.

Han ansåg också att multidisciplinära konferenser om varje patient bara var tidsödande, bestämde själv bäst vilken behandling patienten skulle ha. Vi fick dock förmånen att delta i ett multidisciplinärt möte där de knepigaste fallen diskuterades. Vi var också med när ST-läkarna fick patologundervisning. Sjukhuset har femtio patologer varav tre sysslar helt med sarkom. Alla läkarna uppträdde i prydliga bomullsrockar med sina namn broderade på bröstfickan och alla manliga doktorer hade slipsar. Det verkade inte riktigt hygieniskt tyckte vi som är hårt uppföstrade avseende klädseln. Inte heller uppskattade vi heltäckningsmattorna på vårdavdelningarna.

Två saker som vi också uppmärksammade var att underläkarna var kunniga och pålästa och de rapporterade sina patienter utförligt. Överläkaren som undervisade dem ställde frågor som något slags "förhör" något som vi inte längre är vana vid i Sverige. Vi blev också mycket imponerade av den intima kopplingen mellan klinik och forskning. Tre av dem som föreläste och som representerade olika kliniker var samtidigt chefer för var sitt forskningslabb där translationell verklig spetsforskning bedrivs. Murray Brennan har drygt 10 000 patienter i sin databas, något som underlättar forskning och även framställandet av kliniskt användbara nomogram.

"Läkarna uppträdde i prydliga bomullsrockar med sina namn broderade på bröstfickan."

- En av patologerna **Meera Hameed** höll en stimulerande föreläsning om cytogenetik och molekyllär diagnostik vid mjukdelssarkom. Vårt intryck var att patologerna har betydligt mer tid och resurser för omfattande analyser av varje enskilt preparat. Meera Hameed betonade vikten av att göra molekyllär diagnostik av alla translokationsassocierade sarkom för att få en säker diagnos. Vidare belyste hon risken för fel-diagnostik.

Det var för dem en självklarhet att alla GIST-tumörer skulle mutationstestas. Tumörkaryotypning görs alltid på värdifferentierade liposarkom i syfte att säkert kunna säga vad som är djupliggande lipom från vad som är sarkom och det kan också bidra till uppträckt av nya klonala abnormaliteter.



Dr. Murray Brennan New York

- **William Tap**, onkolog, gav en utförlig presentation av de pågående kemoterapiprojekten på kliniken. Effekten av gängse standardbehandling till generaliserat sarkom, som doxorubicin plus ifosfamid med en svarsfrekvens (RR) på max 35 procent och gemcitabin plus docetaxel med en svarsfrekvens på 16 procent gör behovet av nya regimer oändligt stort. Palifosfamid förväntas ge bättre responser än de äldre standardregimerna och studier med palifosfamid pågår på Memorial Sloan Kettering.

William Tap hade stora förhoppningar kring de forskningsprojekt med hypoxiaktiverade prodroger (HAP) som också pågår på kliniken. Han hävdade att hypoxi är associerat till sämre prognos och till en mer aggressiv fenotyp av tumör, till fler återfall och till större risk för avsaknad av respons på behandling. Han ansåg vidare att all kemoterapi skulle kompletteras med HAP.

SARC021 är en randomiserad studie där tillägget av HAP (TH302) till sedvanlig kemoterapi studeras. En annan intressant studie med en antikropp mot insulin growth factor receptor pågick. Hans tankar om GIST handlade om vikten att förstå hur resistens mot gängse mediciner uppkommer. 14 procent av de med generaliserad GIST är resistent mot imatinib vid start och efter två år är 50 procent resistent. Kanske kan behandling med flera olika tyrosinkinashämmare från start komma förbi resistens.

OMVÄXLANDE FÖRELÄSNINGSPROGRAM

Fredag eftermiddag tillbringades i föreläsningssalen där vi fick njuta av ett omväxlande program med föreläsningar både av våra amerikanska värdar och oss själva.

- **Aimee Crago**, gastrokirurg, höll en presentation om liposarkom. Hennes forskargrupp har lagt ner ett stort arbete för att karakterisera liposarkom och i förlängningen förstå vad som leder till dedifferentiering och spridd sjukdom. Hos 18 procent av myxoida rundcellsliposarkom har man upptäckt mutationer i PIK3CA (helikala och kinasdomänen). Vidare har gruppen upptäckt att tio procent av myxofibrosarkom och åtta procent av pleomorfa liposarkom har NF1-mutationer, och P53-mutationer finns hos sjutton procent av pleomorfa sarkom.

Med dessa analyser tror man sig kunna hitta en målrättad behandling att särskilja den tumör som svarar på en viss typ av signaltransduktionshämmare. Gruppen driver också projekt med sekventiering av DNA i primära liposarkom, lokalt recidiverande liposarkom och fjärrmetastaserat liposarkom. Man försöker på så sätt identifiera vilka molekylära abberationer som leder till att ett högdifferentierat liposarkom kan dedifferentiera.

"Tre av dem som föreläste och som representerade olika kliniker var samtidigt chefer för var sitt forskningslabb där spetsforskning bedrivs."

- **Jan Zedenius**, Karolinska universitetssjukhuset, talade om det lilla landets svårigheter att omhänderta ovanliga tumörer som sarkom. På Karolinska registreras cirka 900 fall av bröstcancer varje år och 120 sarkomfall. Han redogjorde för Stockholms regionala cancercentrum och dess uppgifter som bland annat är att nivåstrukturera cancersjukvården för vissa diagnoser. Ett bra exempel på detta är retroperitoneala sarkom där diskussioner förs om att koncentrera vården till tre center i landet.

- **Aimee Crago** höll även en presentation om desmoider. Amerikanerna upplever samma problem som vi med denna tumörgrupp, där risken finns att man mest skadar patienten med sin behandling (kirurgi och strålbehandling). Deras material bestod av 495 patienter som genomgick kirurgi under åren 1982–2011 på Memorial Sloan Kettering. 94 procent var återfallsfria efter två år och 71 procent efter fem år. Åtta avled av sin sjukdom, fem med intraabdominal, en med mediastinal, en med skallbas- och en med paraspinal tumör. Tjugo procent av patienterna fick strålbehandling. Genexpressionsanalys hade utförts på 86 patienter och visade att förekomst

av mutationen S45P var signifikant förknippad med dålig prognos och man har därför denna test med i det nomogram som man använder för desmoider på Memorial Sloan Kettering.

- **Jan Åhlén** fick nöjet att berätta den anmärkningsvärda historien om Per-Olov, mannen med neurofibromatos som opererades på Karolinska med hemikorporektomi där man avlägsnade en 50 kg tung tumör tillsammans med den nedre delen av kroppen. Per-Olov återhämtade sig snabbt och fick en otroligt mycket bättre livskvalitet efter operationen. Jan Åhlén redogjorde också för sin forskning avseende marginaler vid GIST-operationer, där 83 patienter ingår. Slutsatsen av presentationen var att det är viktigt att ha vida marginaler (mer än 2 cm). Överlevnad ($p=0,016$) och tid till återfall ($p=0,005$) var signifikant bättre med vid marginal jämfört med marginell och intralesionell marginal.

- **Gary Schwartz**, chef för melanom- och sarkomavdelningen diskuterade målrättad behandling av sarkom. Han beskrev sin grupps forskning med oralt cyklinberoende kinas 4/6-hämmare (CDK 4/6-hämmare) (PDO332991). I fas I-studien erhöll två patienter stabil sjukdom under lång tid, den ena 2,3 år och den andra mer än fem år. Man har gått vidare med fas II-studier som också visat lovande resultat: 14 av 25 patienter uppnådde progressionsfri sjukdom i 12 månader. Gruppen bedrev också andra fas I- och fas II-prövningar med olika läkemedel, bland annat nutliner.

- **Sam Singer**, chef för sarkomkirurgin efter Murray Brennan, höll ett mycket spännande föredrag om sitt laboratoriums forskning. Förutom att vara chef för sarkomkirurgin var han även chef för ett molkyllärgenetiskt laboratorium. Hans forskargrupp har detaljstuderat mutationer och genuttryck på helgenombas i fler än 200 sarkom. Man fann mutationer i redan kända gener som P53, men även hittills okänt överuttryck av exempelvis CDK4. Nedreglering av denna gen tycks leda till minskad tumörväxt. Kliniska studier avseende detta planeras. Detta var ett imponerande exempel på translationell forskning när den är som bäst.

- **Theodoros Foukakis** presenterade den pågående studien PAGIST (SSGXXI), en akademisk studie av den skandinaviska sarkomgruppen som Karolinska deltar i. Studien undersöker effekten av läkemedlet pazopanib hos patienter med avancerad GIST som har progredierat på imatinib och sunitinib. Totalt kommer 72 patienter att inkluderas från ett flertal center i Skandinavien och i Tyskland.

- **Christina Antonescu**, sarkompatolog, höll en intressant presentation om hur man hittar nya translokationer i sarkom med hjälp av RNA-sekvensiering. I Memorial Sloan Ketterings magnifika databas har man samlat 7 000 sarkomfall under en tidsperiod på tjugofyra år. Som ett exempel på vad gruppens forskning kan leda till kan man nämna att med hjälp av genanalyser av barntumörerna infantilt fibrosarkom och spindelcellsrabdomyosarkom kan man differentiera vilka som inte har nytta av kemoterapi då risken för återfall är så låg.



Empire State Building



Central Park

Visserligen är just dessa tumörer ovanliga, men forskning som kan leda till mindre överbehandling med kemoterapi är givetvis välkommen. Mjukdelssarkom med translokationer ses oftare på yngre patienter, morfologin är mer monoton och respons på kemoterapi är bättre än för dem som har mjukdelssarkom utan translokationer, där det motsatta gäller det vill säga patienterna är äldre och svarar sämre på kemoterapi.

- **Robert Bränströms** föredrag handlade om GIST-tumörer och om bevis för att det finns en intracellulär kalciumreglerad sekretion i dessa tumörer. Gastrointestinal stromacellstumör (GIST) anses utgå från Cajals interstitiella celler. Cajalceller finns normalt i muskellagret i hela mag-tarmkanalen och fungerar som en länk mellan autonom innervation och muskelkontraktion. Kopplingen förmedlas sannolikt via så kallade GAP-junctions, det vill säga direkt elektrisk koppling mellan cellerna.

Flera studier har visat att GIST- och Cajalceller uttrycker proteiner som i andra celltyper, framförallt neuron, är involverade i hormonsekretion. Det har dessutom visats, bland annat från en forskargrupp i Göteborg, att GIST-celler innehåller vesikler och hormongranula.

Sammantaget kan man på goda grunder misstänka att både GIST- och Cajalceller kan utsöndra diverse signalsub-

stanter, något det hittills inte funnits några bevis för att dessa celltyper gör. Forskargruppen är den första att visa att GIST-celler har en aktiv frisättningsmekanism och att denna mekanism delvis styrs av intracellulärt kalcium (Berglund et al. Exp. Cell Res. 2013, in press).

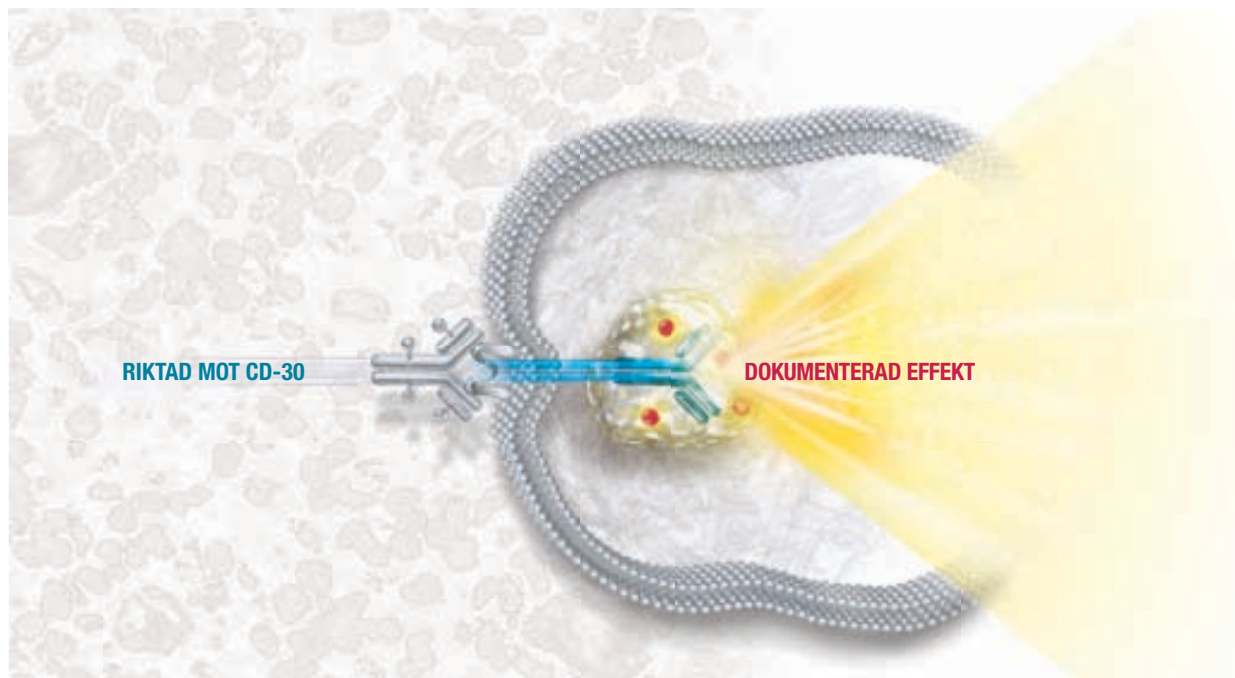
Den metod gruppen använt sig av kan inte ge svar på vilka substanser som utsöndras, utan bara att utsöndring förekommer och att det är en finreglerad mekanism. Fyndet ger goda möjligheter att detaljstudera signalvägarna i GIST-cellen och vilka substanser som potentiellt utsöndras. I en förlängning är förhoppning att identifiera en kliniskt användbar biomarkör för GIST.

FIN AVRUNDNING

Lördagen ägnades åt kultur, promenader och shopping och som tur var genomgick vädret en metamorfos. Den kalla regniga stormen som ven runt sjukhuset på fredagen ersattes av sol och värme och ville man uppleva våren så fick man sitt lystmäte av blommor i Central Park, blommande körsbär, magnolior och mycket annat. Sammanfattningsvis var besöket av mycket stort värde och vi som fick förmånen att vara med kom hem med många idéer och tankar om vad man kan åstadkomma med god organisation och duktiga medarbetare.

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





- Adcetris® – är det första antikropps-konjugatet (ADC) för CD30+ HL och sALCL¹
- Adcetris® – resulterade i ORR på 74 % och CR på 34 % vid HL²
- Adcetris® – resulterade i ORR på 86 % och CR på 57 % vid sALCL³
- Adcetris® – ges som i.v. infusion under 30 min var 3:e vecka¹

Referenser:

1. Adcetris® produktresumé 31 okt. 2012.
2. Younes A et al. Results of a Pivotal Phase II study of Brentuximab Vedotin for patients with Relapsed or Refractory Hodgkins Lymphoma. JCO 2012 June; 20; 30(18):2183-9.
3. Pro B. Brentuximab Vedotin (SGN-35) in patients with Relapsed or Refractory Systemic Anaplastic Large-Cell Lymphoma: Results of a Phase II Study. JCO 2012 June; 20; 30(18):2190-6.

Adcetris (brentuximab vedotin) är ett antikropps-konjugat (ADC) bestående av en monoklonal antikropp riktad mot CD-30. Antikroppen är kovalent bunden till den antimikrotubulära substansen monometylaurestatin E (MMAE). ATC-kod L01XC12, Rx, EF.

Adcetris® (brentuximab vedotin) är indicerat för behandling av vuxna patienter med återfall av eller refraktärt CD 30+ Hodgkins lymfom (HL):

1. efter autolog stamcells transplantation (ASCT) eller
2. efter minst två tidigare terapier och när ASCT eller kombinerad kemoterapi inte är ett behandlingsalternativ.

Adcetris är indicerat för behandling av vuxna patienter med återfall av eller refraktärt systemiskt storcelligt anaplastiskt lymfom (sALCL).

Varningar och försiktighet: Adcetris (brentuximab vedotin) ska administreras under överinseende av läkare med erfarenhet av användning av läkemedel mot cancer. **Dosering:** Den rekommenderade dosen är 1,8 mg/kg administrerat som en intravenös infusion under 30 min var 3:e vecka. **Styrkor och förpackning:** 50 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning. Förpackning om 1 injektionsflaska.

För fullständig information om säkerhetsföreskrifter, kontraindikationer, biverkningar och dosering se www.fass.se. Produktresumé datum: 31 okt. 2012.

FRÅGA PSYKOLOGEN

Webbtjänst ska öka medvetenheten kring cancersjukdomar

Efter en provperiod på ett år har läkemedelsbolaget Bristol-Meyers Squibb permanentat sin webbtjänst Fråga psykologen om cancer. Där har sedan starten våren 2012 psykologen Maria Hellbom besvarat frågor kring hur man kan hantera psykologiska reaktioner vid cancersjukdom och de svårigheter som följer med en diagnos. **Maria Hellbom**, som till vardags arbetar med att ge psykologiskt stöd till cancerpatienter och även arbetar med cancerrehabilitering, skriver här om webbtjänsten Fråga psykologen om cancer.

Cancer är något som de allra flesta berörs av på ett eller annat sätt, och vi vet i dag att många människor har frågor och funderingar de ibland inte riktigt vet vart de ska vända sig med. För att öka kännedomen och sprida kunskap om psykologiska reaktioner och rehabiliteringsbehov vid cancersjukdomar startade i mars 2012 webbtjänsten Fråga Psykologen på läkemedelsbolaget Bristol-Meyers Squibbs hemsida (bms.se/fraga-psykologen-om-cancer). Via webbtjänsten kan besökaren själv lära sig mer om reaktioner och problem vid cancersjukdomar och få tips om vart de ska vända sig för att få hjälp.

Fråga psykologen bygger på en tidigare mycket välbesökt och uppskattad Fråga doktorn-tjänst om cancer som BMS driver sedan tidigare. Där fick de utöver de medicinska frågorna även många frågor om stöd och rehabilitering vid cancersjukdom och inför 2012 bestämde de sig för att prova även en tjänst Fråga psykologen. Nu har tjänsten permanentats, och under slutet av 2012 utvidgades den med regelbundna krönikor på temat "att vara cancerberörd".

Webbtjänsten vänder sig i första hand till cancerpatienter, anhöriga och alla som finns nära någon med cancer, som arbetskamrater och vänner. Förhoppningsvis ska alla vars liv har berörts av cancer kunna få hjälp och vägledning i forumet. Jag tror också att det kan ha stor betydelse att få se att andra har samma eller liknande frågor – att man inte är ensam.

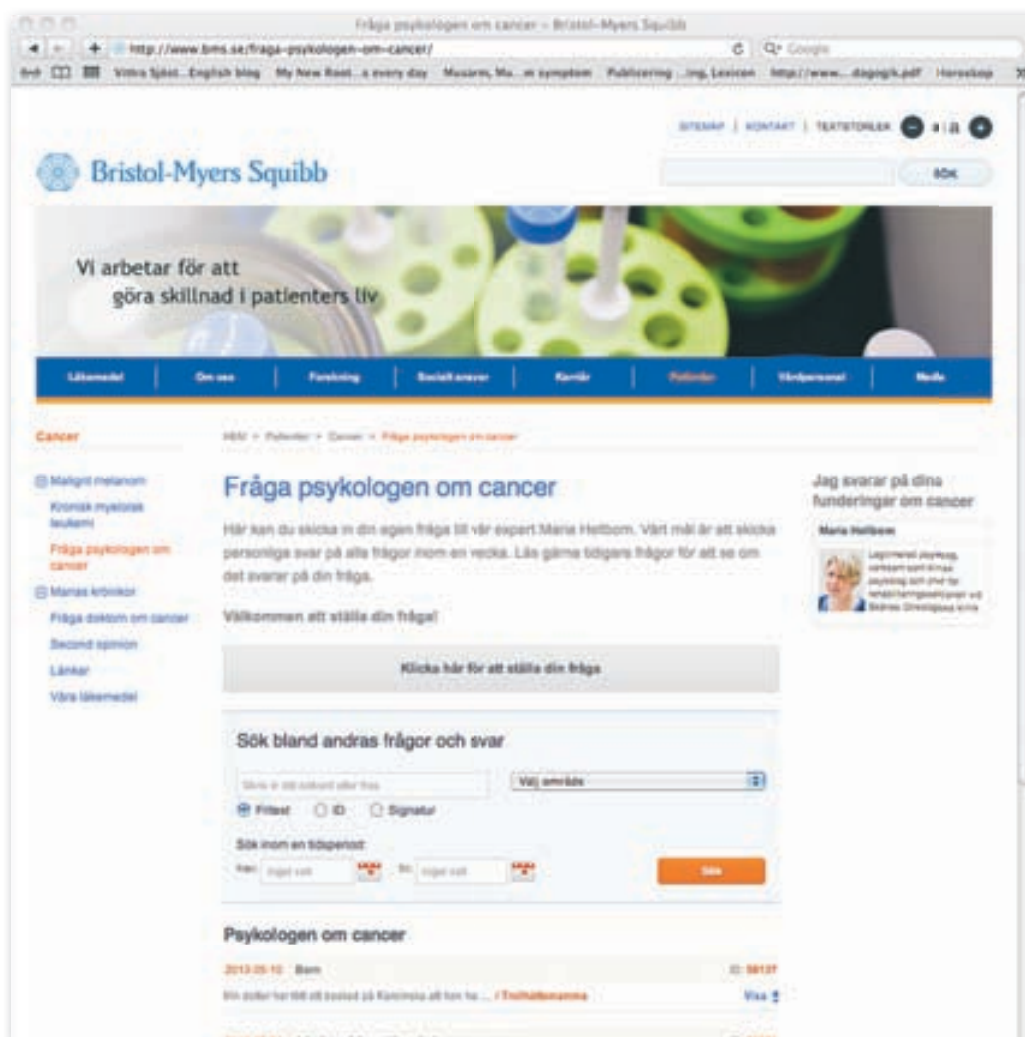
Ett par frågor i veckan har det blivit. Fram till i dag har Fråga psykologen besvarat frågor om allt från oro för misstänkt cancer till hur man kan klara att leva med en cancer som inte kan botas och hur man kan berätta för sina små barn att man har fått cancer.

SOCIALA MEDIER BETYDER MYCKET

Vi har bara sett början på vad sociala medier kan betyda. Redan i dag är det helt klart att de så kallade cancerbloggarna, som Christian Gidlund, George Schottl och Lotta Gray, har haft en enorm betydelse för att ändra bilden av hur det är att leva med en cancersjukdom. De är aktiva, öppna och engagerade människor som inte låter sjukdomen ta ifrån dem mer än vad som är absolut nödvändigt, de är och vill vara delaktiga i sin egen vård och i samhället. Samtidigt är det tydligt att deras liv påverkas mycket av det de går igenom.

Jag ser också att sociala medier har betytt mycket för patienters möjligheter att skapa nätverk och stödja varandra – se bara på föreningen Ung Cancer som på mycket kort tid har skapat ett mycket inflytelserikt nationellt forum för unga vuxna som själva har eller har någon i sin närhet som har cancer, vars behov ofta tidigare kom litet i skymundan i vården och samhället. Jag tycker att vi ska vara tacksamma för att bloggare och föreningar som Ung cancer och Nätverket mot cancer använder sociala media för att inte låta oss glömma att cancer berör oss alla.





Fler överlever cancer, och fler lever längre tid efter en cancerdiagnos. Många patienter ger uttryck för att de vill göra saker själva för att förbättra sin medicinska behandling eller minska risken för återfall, det kan till exempel handla om att sluta röka, börja motionera eller lägga om kost. Man vill vara aktiv och delaktig i sin vård. Och patienter är mer pålästa om nya medicinska behandlingsmetoder. Även när det gäller psykologiska behandlingsmetoder har väldigt mycket hänt de senaste tio åren och även här finns en ökad medvetenhet och acceptans för att söka psykologisk hjälp.

STORA FÖRÄNDRINGAR INOM REHAB

Cancerrehabilitering har slagit igenom som begrepp de senaste åren och nu börjar det påverka vård och omhändertagande vilket är oerhört glädjande. För 20 år sedan var rehabilitering i princip synonymt med sjukgymnastik och även det var oftast bristvara i cancervården.

I dag ser vi att rehabilitering innefattar så mycket mer – psykologiska reaktioner och hantering, den sociala och ekonomiska situationen som kan påverkas mycket för den som är cancerberörd, kvarstående fysiska men efter behandling, även närstående räknas med. Hur man som cancerberörd själv kan sköta sin hälsa för att minska negativa effekter av behandling och minska risken för återfall eller andra sjukdomar är ett nytt spännande område som också ingår.

Och så sist men inte minst något som jag hoppas får mer uppmärksamhet framöver – den existentiella krisen, den kris man går igenom när man får besked om att man själv eller någon nära har en livshotande sjukdom. Där sitter ingen av oss inne med lösningar eller färdiga svar på frågor som hur eller varför, men det är viktigt att vi låter frågorna få ta plats.

MARIA HELLBOM, LEGITIMERAD PSYKOLOG OCH REGIONAL PATIENTPROCESSLEDARE FÖR CANCERREHABILITERING I RCC SYD, SPIGG@LIVE.SE





Eporatio® (epoetin theta)

- ett prisvärt³⁾ erythropoietinläkemedel som kan förvaras 7 dagar i rumstemperatur¹⁾.

Eporatio har genomgått ett omfattande kliniskt prövningsprogram med nästan 2000 individer. Läkemedlet är godkänt för både subkutan och intravenös administrering.

Eporatio har i studier visat likvärdig terapeutisk respons som NeoRecormon vid samma dosering. Byte till Eporatio förväntas ge samma behandlingsresultat²⁾.

Eporatio har lägst pris (AUP) av alla erythropoietiner i alla jämförbara styrkor och har upp till 63% lägre pris jämfört med NeoRecormon³⁾.

För aktuella prisjämförelser mot andra erythropoietiner, se www.tlv.se.

Vill du veta mer om Eporatio?

Beställ vår faktabroschyr "Eporatio i korthet" och vår innehållsrika patientbroschyr genom att skicka e-post till info@teva.se.

Nu med säkerhetsanordning



Eporatio® (Epoetin theta, rekombinant humant erythropoietin), fyllfyllda sprutor 1000, 2000, 3000, 4000, 5000, 10 000, 20 000 och 30 000 IE. B03XA01. Receptbelagt läkemedel. Indikationer: Behandling av symtomatisk anemi associerad med kronisk njursvikt hos vuxna patienter och behandling av symtomatisk anemi hos vuxna cancerpatienter med icke myeloida maligniteter som behandlas med kemoterapi. Datum för översyn av produktresumé 2010-07-22. Ingår i förmånssystemet. Se www.fass.se för fullständig förskrivningsinformation inkl. pris. ¹⁾Under en enstaka period kan Eporatio förvaras i rumstemperatur upp till 7 dygn, enligt SPC på www.fass.se. ²⁾European Medicines Agency (EMA): European Public Assessment Report (EPAR) for Eporatio® (H-C-1033). ³⁾www.tlv.se AUP september 2013 jämfört med NeoRecormon® Roche AB. Prisskillnad per spruta 32-63% i jämförbara styrkor (1000, 2000, 3000, 4000, 5000, 10 000 och 30 000 IE).



Scandinavia

Teva Sweden AB Järnvägsgränd 11 | Box 1070 | 251 10 Helsingborg
Tel 042 12 11 00 | Fax 042 12 11 08 | www.teva.se | info@teva.se

12th International Conference on Malignant Lymphoma, Lugano, 18-22 juni 2013

Nya effektiva läkemedel



”De två läkemedel som kommit längst i utvecklingen av B-cellsreceptorblockering är tyrosinkinashämmarna ibrutinib och idelalisib.”

VID B-CELLSLYMFOM

Huvudtemat för den tolfte internationella konferensen om maligna lymfom (ICML) var hur man skall identifiera och behandla patienter med diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL) som har dålig prognos på behandling med R-CHOP. Det övergripande mest intressanta var dock framgången med att blockera B-cellreceptorn med tyrosinkinas-hämmare, vilket troligtvis innebär en revolutionerande förändring av lymfombehandling. Överläkare **Hans Hagberg**, Onkologkliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala, refererar här de intressantaste presentationerna vid konferensen.

De två läkemedel som kommit längst i utvecklingen av B-cells-receptorblockering är tyrosinkinas-hämmarna ibrutinib och idelalisib. Ibrutinib hämmar Brutontyrosinkinas strax under receptorn i signalkedjan medan idelalisib hämmar P3IK som ligger lite längre ner. Ibrutinib förefaller vara effektivt för alla B-cellslymfomen mest imponerande är resultaten för kronisk lymfatisk leukemi (KLL), mantelcellslymfom och Waldenströms sjukdom (lymfoplasmocytiskt lymfom).

- Ett bevis på effekten vid KLL var fyndet att 88 procent av 26 patienter med KLL-deletionen 17p fick remission i körtlar ("nodal remission") med 90 procent duration efter 12 månader (abstrakt 008, Wiestner et al). Ibrutinib är således ett behandlingsgenombrott för denna cytostatikaresistenta subgrupp av KLL. Biverkningarna är få och milda och ibrutinib ges peroralt vilket innebär att denna behandling snabbt kommer att accepteras om priset tillåter.

Alternativet i dag för KLL-deletion 17p är alemtuzumab med den uttalade toxiciteten immunsuppression som många har stor respekt för. Man kan också fråga sig om allogen benmärgstransplantation, som i dag rekommenderas vid remission på alemtuzumab för yngre patienter, är motiverat om man får en lång remission med ibrutinib.

- När ibrutinib ges till patienter med Waldenströms sjukdom får 81 procent remission (abstrakt 067, Treon et al) med snabb sänkning av M-komponent och förbättrade Hb-värden. 32 patienter ingick i studien, varav 12 refraktära på tillgänglig terapi. Ytterligare fem patienter (15 procent) hade stationär sjukdom och alla utom en hade nytta av behandlingen. Uppföljningstiden var fortfarande kort men efter 18 veckor hade bara två avslutat behandlingen (en progressiv sjukdom, en försämring av pre-existerande MDS).

Den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA har i mars 2013 bedömt ibrutinib som ett potentiellt "genombrott" för behandling av Waldenströms sjukdom, vilket troligtvis innebär att preparatet kommer att bli godkänt på denna fas II-studie inom ett år. Patienter med mantelcellslymfom som får ibrutinib har också hög remissionsfrekvens.

- Den 115 patienter stora fas II-studie där mantelcellslymfom behandlats med ibrutinib som presenterats på ASH 2011 och 2012 har uppdaterats (abstrakt 293, Wang et al). Remissionsfrekvensen var 68 procent, för patienter som hade recidiverat eller var refraktära på tidigare behandlingar och remissionfrekvensen ökade långsamt med allt längre behandling, så att den nu från första kohorten (51 patienter) var 75 procent. I Uppsala

har vi behandlat tre patienter med mantelcellslymfom med ibrutinib och blivit så imponerade att vi använder smeknamnet "ibra" det vill säga ett starkt målsökande anfallsvapen (uppkallat efter Zlatan Ibrahimovic för den icke-fotbollsintresserade).

- En rad pågående studier kombinerar nu ibrutinib med cytostatika och rituximab. R-CHOP plus ibrutinib förefaller vara en säker behandling (abstrakt 69, Younes et al) med remissionsfrekvens på 100 procent i en studie där dosen ibrutinib successivt höjdes till standarddosen 560 mg/dag till patienter med diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL). Något ökad benmärgstoxicitet noterades med kombinationen jämfört med vad man brukar se på enbart R-CHOP men inga allvarliga tillbud. En randomiserad studie R-CHOP med respektive utan ibrutinib för DLBCL är i startgroparna.

- Idelalisib (PI3K-deltahämmare) gavs till 125 patienter med recidiverande lågmaligna lymfom resistent mot både alkylterande cytostatika och rituximab (abstrakt 064, Salles et al). Remissionsfrekvensen bedömd i en interimanalys vara 50 procent, med 5 procent kompletta remissioner och 46 procent partiella. Ytterligare 40 procent hade stationär sjukdom.

Biverkningarna var milda, de vanligaste var lätta gastrointestinala besvär, viss påverkan av benmärgsfunktionen och trötthet. Resultaten bedömdes vara anmärkningsvärt bra och idelalisib kommer vara en stark konkurrent till ibrutinib.

Frågan uppstår givetvis vad som händer om man kombinerar dessa två preparat. Blir det bättre effekt eller bara mer toxicitet?

- Även idelalisib studeras nu i kombination med cytostatika och rituximab utan att toxiciteten är oroande (abstrakt 068, Leonard et al).

- IPI 145 är en annan PI3K-hämmare som ligger strax efter idelalisib i utvecklingsfas men förefaller ha samma effekt- och toxicitetsprofil (abstrakt 66, Kahl et al).

DOUBLE-HIT FÖR DLBCL

Den vanligaste undergruppen lymfom DLBCL med 400–500 fall/år i Sverige botas med R-CHOP i hälften av fallen. Kända faktorer som försämrar prognosen är framförallt ålder men också tumörbörda och högt s-LD. Växande kunskap om biologiska faktorer har definierat en dålig prognostisk grupp oavsett ålder, tumörbörda och s-LD i form av överuttryck av c-myc och bcl-2 som ibland benämns "double-hit".

På kongressen diskuterades livligt hur man skulle definiera denna grupp och vilken behandling som bör ges. Från början inkluderades bara de som hade translokation i c-myc och bcl-2. Problemet med denna definition är att det krävs dyrbar FISH-teknik att hitta gruppen och att det bara blir 5–8 procent av alla DLBCL som ingår.

Under sista året har flera studier visat att immunhistokemisk färgning av c-myc och bcl-2 är ett enklare sätt att hitta en prognostisk dålig grupp. Denna metod identifierar cirka 30 procent av alla DLBCL eftersom man då får med patienter med andra DNA-skador än translokation som orsak till överuttryck, till exempel amplifiering. Det förefaller som den immunhistokemiska metoden kommer att segna.

Men hur man skall behandla denna grupp, som svarar dåligt på R-CHOP?

Professor Frieberg, Rochester, New York, menade att "defining a problem

does not mean we know the answer". Han tyckte att man skulle fortsätta ge R-CHOP, vilket dock andra ifrågasatte och i stället argumenterade för mer intensiva behandlingar som dosjusterad R-EPOCH, R-ACVBP eller konsoliderande högdos med autologa stamceller, eventuellt även allogena.

En pågående fas III-studie som jämför R-CHOP med dosjusterad R-EPOCH kommer att öka kunskapen. Dosjusterad R-EPOCH skiljer sig från R-CHOP med längre infusionstid av doxorubicin och vinkristin (4 dygn i stället för 1 dygn), tillägg av etoposid och att dosen höjs successivt om toxiciteten tillåter.

"Det går lätt att ge GDP polikliniskt till skillnad mot DHAP och ICE och antalet vårdkrävande infektioner var färre."

Personligen tror jag det behövs något nytt läkemedel för att förbättra resultaten. Det vore till exempel intressant att lägga till en bcl-2-hämmare. ABT-199 förefaller vara en mycket potent bcl-2-hämmare som har visat lovande resultat i fas I-studie för refraktära B-cellslymfom (abstrakt 146, Davids et al).

GDP MINDRE TOXISK

Standardbehandling efter recidiv på R-CHOP hos patienter med DLBCL är en platinabaserad behandling tillsammans med rituximab följt av konsoliderande högdos till inte allt för gamla patienter. De två mest använda regimerna är DHAP (dexametason, cytarabin och cisplatin) och ICE (ifosfamid, karboplatin och etoposid). Båda dessa kurer innebär stor sjukvårdskonsumtion och har avsevärd toxicitet, framförallt DHAP där cisplatin 100 mg/kvm ofta ger hörsel-

och njurskador förutom uttalade besvär med akut illamående.

- I Kanada randomiserades 620 patienter med aggressiva lymfom (majoriteten DLBCL) som recidiverat på RCHOP alternativt CHOP mellan GDP (gemcitabin 1000 mg/kvm dag 1 och 8, dexametason 40 mg dag 1-4 och cisplatin 75mg/kvm dag 1) och DHAP (abstrakt 085, Crump et al). Studien visade exakt samma resultat vad gäller effekt och möjlighet att samla in stamceller mellan de två regimerna, men toxiciteten och vårdkostnaden var avsevärt mindre för GDP.

Det går lätt att ge GDP polikliniskt till skillnad mot DHAP och ICE och antalet vårdkrävande infektioner var färre. Personligen har jag i många år försökt få bort cisplatin 100 mg/kvm ur den onkologiska arsenalen och retat mig på att dosen finns kvar i DHAP.

Denna studie innebär en möjlighet att ytterligare minska användningen av hög dos cisplatin. En reduktion av cisplatin till 75 mg/kvm, som är dosen i GDP, minskar toxiciteten avsevärt vilket tydligt visas i den kanadensiska studien.

STADIEINDELNING AV LYMFOM

- Stadieindelning och kriterier för remission håller på att modifieras. Bruce Cheson leder kommittén med att modernisera kriterier för utredning och utvärdering. Viktigaste förslag till förändring är:

1. PET/CT skall ingå i all lymfomutredning förutom de få undergrupper som inte tar upp FDG såsom KLL, mycosis fungoides och MALT.
2. Benämning A- och B-symtom stryks eftersom de är så subjektiva bedömningar.
3. Bulkig sjukdom ändras från 10 till 7,5 cm.
4. Kravet på benmärgsbiopsi tas bort för Hodgkins lymfom och kan begränsas vid DLBCL.
5. Mätning av körtelstorlek skall förenklas (ännu inte helt klart).
6. I uppföljningsrutinerna bör inte CT eller PET göras rutinmässigt utan vid symtom.

ÖVRIGT

Några axplock för intresserade att fördjupa sig i:



- Hårcellsleukemi kan behandlas med BRAF-hämmaren vemfurafenib och dosen som använts, 2 x 240 mg, är betydligt lägre än för melanom (abstrakt 263).
- Underhållsbehandling med rituximab varannan månad i två år hos 741 randomiserade patienter med DLBCL i remission gav 5,3 procent enheter bättre progressionsfri överlevnad (PFS) (79 procent jämfört med 86,3 procent) efter 45 mån uppföljningstid vilket gav ett p-värde precis på gränsen till signifikans ($p=0,06$) (abstrakt 119).
- R-Bendamustin ger mer lymfopeni men mindre granulocytopeni än R-CHOP (abstrakt 032).
- R-Bendamustin är minst lika bra som R-CHOP vid behandling av indolenta lymfom och mantelcellslymfom – Bright studien (abstrakt 084, Finn et al).
- Om patienten tar ett djupt andetag vid planering/behandling av Hodgkins lymfom minskas stråldos till riskorganen lunga och hjärta påtagligt (abstrakt 254).
- BEACOPP-14 ger lika bra resultat som BEACOPP-esc men ger mindre toxicitet enligt en randomiserad studie från Ukraina som innefattade 208 patienter med avancerad Hodgkins lymfom (abstrakt 087).
- Brentuximab-vedotins (Adcetris) framgångar fortsätter. Patienter med recidiverande Hodgkins lymfom som förbehandlats med Adcetris inför allogen benmärgstransplantation har en tvåårsöverlevnad på 52 procent mot 23–32 procent historiskt (abstrakt 140).
- En fas III-studie med brentuximab-vedotin i stället för vinkristin i CHOP-kur (A+CHP vs CHOP) har startat hos patienter med CD30-positivt T-cellslymfom. En tidigare utförd fas II-studie med A+CHP har visat lovande effekt med 23/26 komplett respons (CR) eller partiell respons (PR) (abstrakt 138).

HANS HAGBERG, ÖVERLÄKARE, ONKOLOGKLINIKEN, AKADEMISKA SJUKHUSET, UPPSALA
HANS.HAGBERG@AKADEMISKA.SE



Kicki Waller-mötet 2013
**LÅG RISK FÖR KOMPLIKATIONER AV KIRURGI
EFTER NEOADJUVANT KEMOTERAPI**



KICKI WALLER SYMPOSIET ÅRE 2013

Årets Kicki Waller-möte i Åre tog upp frågan om sentinel node-diagnostik kan användas vid såväl unifokal som multifokal bröstcancer. Svaret på frågan blev ja. Vidare presenterades en litteraturgenomgång av komplikationer av kirurgi efter neoadjuvant kemoterapi som visade att risken för komplikationer är låg. Årets patientframträdande var en man med bröstcancer, en ovanlig diagnos med få medpatienter. Här refererar överläkare **Elisabet Lidbrink**, Radiumhemmet, Karolinska universitetssjukhuset, mötet.

Mötet detta år var det tjugoförsta i ordningen och det inleddes som alltid med en presentation av deltagarna, som kom från Sveriges alla större och många av de mindre bröststenheterna.

- **Bröstkirurgerna Jan Frisell**, Bröst- och endokrinkirurgiska kliniken, Karolinska universitetssjukhuset, Solna och **Lisa Ryden**, Bröst och endokrinkirurgiska kliniken, Skånes universitetssjukhus, Lund, diskuterade kring frågan om bröstbevarande kirurgi och sentinal node (SN) är tillräckligt säkert för de kvinnor som har multifokal och multicentrisk bröstcancer. En noggrann genomgång av befintliga publikationer visade på att det inte finns randomiserade data som utvärderar säkerheten av SN vid multifokal bröstcancer. Risken att det föreligger positiva körtlar är större än vid unifokal cancer och samtidigt är det större risk att metastas inte hittas i SN.

American Cancer Society har ändå accepterat SN-förfarandet vid multifokal cancer. I större studier ligger andelen falskt negativa i nivå med den för unifokala tumörer och slutsatsen är därför att SN-diagnostik kan användas på samma sätt vid multifokal cancer som vid unifokal cancer. Den rekommendation som dock får gälla tills vidare i Sverige är att man vid multifokal cancer gör SN med intraoperativt fryssnitt och att axillutrymning görs i samma seans vid metastas i SN.

- **Irma Fredriksson**, bröstkirurg, Bröst- och endokrinkirurgiska kliniken, Karolinska universitetssjukhuset, Solna, redogjorde för kirurgens syn på operation av bröstcancer när man givit förbehandling med kemoterapi (neoadjuvant kemoterapi). I Stockholm är det mer förekommande än i andra regioner, 13,6 procent av nya bröstcancerfall fick neoadjuvant kemoterapi 2011. Rikets medeltal var samma år 8,3 procent.

Siffrorna förklaras delvis av Stockholms höga deltagande i PROMIX-studien. Nackdelar med neoadjuvant kemoterapi är att man alltid gör axillutrymning och att alla kvinnor får lokoregional strålbehandling. Vidare finns risk att man går miste om en utförlig PAD (patologianatomisk diagnostik) och i vissa fall växer tumören till trots kemoterapi, vilket kan försvåra kirurgiska ingreppet.

Irma Fredriksson har gjort en noggrann genomgång av befintliga publikationer i ämnet "komplikationer av kirurgi efter neoadjuvant kemoterapi". Litteraturgenomgången visade glädjande nog inte på någon ökad risk för infektioner, serom eller andra sårkomplikationer. Mycket talar för att man skall göra SN före start av kemoterapi: 50 procent av patienterna är körtelnegativa vid start av kemoterapi. Kemoterapi gör att 20–40 procent av körtelpositiva tumörer konverteras till

körtelnegativa. Körtelutrymning och strålbehandling mot axillen ökar risken för morbiditet (värk, svullnad, smärtor och nedsatt armfunktion) signifikant.

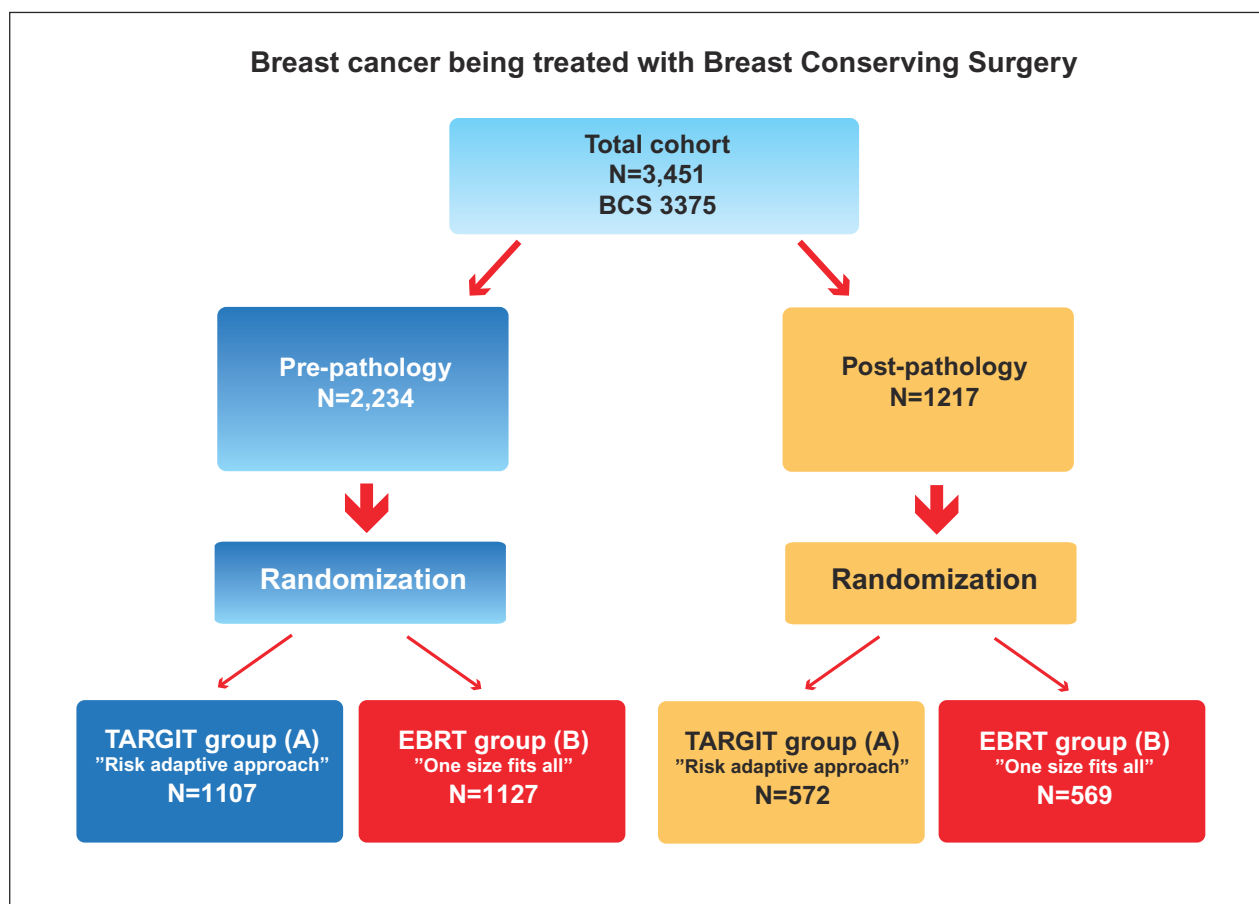
Det skulle vara av stor vinst att bespara en del av dessa kvinnor axillutrymning och strålbehandling förutsatt att man säkert kan säga vilka som inte behöver behandlingen. De pågående studierna med sentinal node-analys före och efter kemoterapi (se Fuat Celebioglu nedan) är viktiga och kommer att belysa denna fråga.

Ett argument för neoadjuvant kemoterapi är att det kan öka chansen till bröstbevarande kirurgi. Det finns dock data som visar på en ökad risk för lokalt recidiv vid bröstbevarande kirurgi efter neoadjuvant kemoterapi enligt en metaanalys (Mauri JNCI 2005). I de ingående studierna i den metaanalysen accepterades dock positiva marginaler och i vissa fall gjordes ingen kirurgi. Om dessa fall exkluderas fann man ingen ökad risk för lokalrecidiv.

Hur skall kirurgin göras efter neoadjuvant kemoterapi? Självklart är att man märker tumören med kol före start av kemoterapi och att man gör mammografi och ultraljud före operation. Preparatet skall röntgas men frågan hur omfattande resektionen skall vara är inte säkert besvarad ännu. Skall man excidera ett område motsvarande tumörens storlek före kemoterapi med eller utan marginal? En marginal på en cm ökar volymen på preparatet 3 till 4 gånger, en faktor som givetvis har betydelse för kosmetiken.

- **Thomas Hatschek**, bröstonkolog, Radiumhemmet, Karolinska universitetssjukhuset, Solna, gav oss en framtidsversion av hur neoadjuvant behandling kan komma att se ut. Med neoadjuvant behandling önskar man om möjligt uppnå patologisk komplett remission (pCR). I NOAH-studien ökade pCR från 23 procent till 43 procent när trastuzumab adderades till cytostatikabehandlingen av HER2-positiv bröstcancer. För HER2-negativ var pCR 17 procent.

Den tyska studien GeparTrio visar på möjligheten att ge en "smartare" och mer individualiserad behandling. Alla patienter fick börja med TAC (docetaxel, doxorubicin och cyklofosfamid). Utvärdering efter två kurer. Av de som inte svarade på behandlingen fick hälften byta regim till NX (vinorelbin och capecitabin). De som svarade fick antingen fyra eller sex kurer TAC till före operation. I Sverige diskuterar man nu en kommande studie med neoadjuvant kemoterapi för trippelnegativ bröstcancer av liknande utseende, det vill säga där man tar vara på informationen man får avseende respons av kemoterapi och att man byter kemoterapi redan efter två kurer om man inte får någon respons.



• **Fuat Celebioglu**, bröstkirurg, Kirurgkliniken, Södersjukhuset, Stockholm, håller i SN-studien vid neoadjuvant kemoterapi och han är bekymrad då inflödet av patienter speciellt till delstudie 1 är dåligt. Man får verkligen hoppas att de ingående 16 klinikerna kan öka inklusionen.

• **Linda Zetterlund**, bröstkirurg, Kirurgkliniken, Södersjukhuset, har som doktorandprojekt denna svenska prospektiva multicenterstudie. Den startade oktober 2010. Studien består av två delstudier. I delstudie I undersöker man om det är säkert att avstå från lymfkörtelutrymning efter neoadjuvant cytostatika (NAC) om SN före NAC är negativ. I delstudie II undersöker man om det är säkert att avstå från axillär lymfkörtelutrymning (ALND) i de fall där SN är positiv från början, före NAC, och där SN blivit negativ efter NAC.

Så här långt har 29 kvinnor genomgått SN före NAC, 13 både före och efter NAC och 37 efter NAC.

Man har funnit fyra fall av falskt negativt fynd vid SN efter NAC: en makrometastas av nio lymfkörtlar vid ALND, en mikrometastas av 10 lymfkörtlar vid ALND, 1 behandlingspåverkad metastas av 15 vid ALND och i ett fall fanns 7 metastaser av 10 körtlar där fryssnitt visade metastaser utan att immunhistokemisk färgning visade samma sak.

ARETS HEDERSFÖRELÄSARE

Detta år hade Kicki Waller-symposiets ledningen lyckats rekrytera **Michael Baum**, bröstkirurg, University College, Lon-

don till hedersföreläsningen. Michael Baum är en av världens mest kända bröstcancerprofiler, fantastiskt att han gjorde sig omaket att bevista detta för honom antagligen ganska exotiska möte i fjällvärlden. Han var med alla tre dagarna och verkade njuta av mötet och umgängen i stora mått.

• Michael Baum redogjorde för Targit A-studien. Targit A-studien undersöker man om en ensam hög stråldos i samband med att sårhålan efter bröstbevarande kirurgi står öppen kan ersätta den sedvanliga strålbehandlingen som pågår i många veckor. Denna pågående strålstudie är av mycket stor betydelse. Om man kan visa att det går bra att strålbehandla en gång i samband med kirurgin, skulle man kunna avlasta strålbehandlingsavdelningarna avsevärt.

Det skulle också betyda en otrolig vinst för den enskilda patienten. Det tar 15–35 minuter att ge engångsstrålbehandlingen, den förlängda sövningen betyder inget negativt för patienten. Första gången en patient fick targetterapi var 1998. Skeptiker anför att bröstcancer ofta är multicentrisk och att det därför verkar riskfyllt att bara behandla sårhålan. Av erfarenhet vet man dock att lokalrecidiv vid bröstcancer för det mesta uppträder i anslutning till ärret, något som talar för engångsbestrålning av sårhålan.

I Targit A-studien ingår 3 451 patienter från 33 center i tio länder. För 2 234 kvinnor fanns histologisvar på tumören före strålbehandlingen och för 1 217 fick man histologisvaret efter operationen och efter att engångsstrålbehandlingen givits.



Hans von Schreeb

Alla kvinnor var över 45 år och hade en unifokal bröstcancer mindre än 3,5 cm.

Randomisering gjordes mellan engångsstrålning och sedvanlig strålbehandling (EBRT). För cirka 15 procent av de som fick targetbehandling adderades EBRT i efterskott (på grund av PAD som visade högriskfaktorer). Lokalrecidiv förekommer i targetgruppen, 22 återfall jämfört med 11 hos de som fick EBRT. Något överraskande var att av 88 dödsfall hade 37 skett i targetgruppen och 51 i EBRT.

Dessa dödsfall i den sedvanligt strålbehandlade gruppen var orsakade av andra cancertumörer (8 i target och 16 i EBRT) och hjärtdöd (2 i target och 11 i EBRT). Strålbehandlingen ökade risken för sekundära tumörer och risken för hjärtdöd. När man tittade närmare på de med hormonreceptorpositiv tumör (de med prepatologiskt positiv PgR=1 625 kvinnor) fann man signifikant fler döda i EBRT-gruppen (HR=0,60; p=0,08).

Slutsatsen av studien så långt är att hormonreceptorpositiva (PgR+) patienter sannolikt bör rekommenderas engångsbestrålning av sårhålan, i första hand för att minska risken för hjärtdöd och sekundära cancrar.

En annan pågående studie är Targit B-studien där yngre kvinnor med högmaligna tumörer får EBRT initalt och sedan randomiseras till antingen boost med samma teknik som i Targit A-studien, det vill säga en engångsdos, alternativt standardstrålbehandling som utgörs av åtta behandlingar á 2 Gy. Sammanfattningsvis kan man säga att det var en njutbar föreläsning med intressant och viktigt budskap framfört med utsökt Oxfordengelska och med en god portion humor.

- **Helen Baxter**, Institute for Innovation and Improvement, National Health Service, Storbritannien, fick vi träffa via Skype. Hennes presentation handlade om hur man kan förbättra för bröstcancerpatienten utan att det kostar mer pengar. Hennes fokus var att noggrant identifiera problemen kring patienten

ten och först därefter finna ut rimliga lösningar (som Einstein sa: If I had an hour to solve a problem I'd spend 55 minutes thinking about the problem and 5 minutes thinking about solutions.)

MAN MED BRÖSTCANCER

- Kicki Wallersymposiet har alltid ett patientinslag. Denna gång berättade **Hans von Schreeb** sin historia om att vara man och få bröstcancer, något som är ganska speciellt. Med tanke på att det är färre än 50 män som får bröstcancer i Sverige årligen inser man att det är ont om medpatienter med samma diagnos, man blir ensam med sin sjukdom. Hans fick både cytostatika och strålbehandling.

Han upplevde strålbehandlingen som mer påfrestande än kemoterapi. Och han led också av att det inte var någon patient-läkarkontinuitet under den onkologiska behandlingen – ett gammalt problem som vi inom onkologin på universitetssjukhuset inte på något sätt lyckats lösa.



Cecilia Nilsson

- **Cecilia Nilsson**, onkolog, Mälarsjukhuset, Eskilstuna, presenterade sin avhandling om manlig bröstcancer. I avhandlingen har hon följt 99 män med bröstcancer från Uppsala Västeråsregionen under 15 år. Hon matchade dessa män med en grupp kvinnor med liknande tumörstatus. Männerna och kvinnorna hade erhållit liknande behandling. Trots alla dessa likheter när det gällde graderingen av cancers svårighetsgrad och behandlingen var dödligheten på några års sikt betydligt högre bland männen än bland kvinnorna med bröstcancer. Fem år efter att bröstcancer upptäckts levde 55 procent av kvinnorna, men bara 41 procent av männen.

Denna skillnad i överlevnad på hela 14 procentenheter kan inte förklaras av att kvinnor generellt har bättre överlevnad och lever längre än män. Även om man tog hänsyn till kvinnors längre levnadstid kvarstod skillnaden.

Forskargruppen går nu vidare för att försöka hitta förklaringar till varför prognosen är så mycket sämre för män med bröstcancer. När man i detalj granskade hur tumörerna såg ut hos männen respektive kvinnorna hittade man en del skillnader som inte täcks in i gängse diagnoskriterier, bland annat är vissa kromosomförändringar i cancercellerna betydligt vanligare hos männen.

"För framtiden är det viktigt att undvika dos till hjärtat i möjligaste mån."

INTRESSANTA REGISTERDATA

• **Tommy Fornander**, bröstonkolog, Onkologiska kliniken, Karolinska universitetssjukhuset, Södersjukhuset, Stockholm, och **Henrik Lindman**, bröstonkolog, Onkologiska kliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala, visade intressanta registerdata. Mycket jobb läggs ner på att få in data i INCA-registret och längtan att se sammanställda data från registret är stort.

Antalet fall av invasiv bröstcancer och cancer in situ i Sverige ökar kontinuerligt och år 2011 registrerades 8 363 fall. Täckningsgraden, som anger i procent i hur stor utsträckning nya fall anmäls i INCA-registret, är fortsatt mycket hög. Täckningsgraden för adjuvant behandling är betydligt sämre. Av de 14 kvalitetsindikatorer registret följer hade 12 glädjande nog förbättrats.

Oroväckande är att kvalitetsindikatorn "ledtider" har försämrats. Något som skiljer sig åt mellan klinikerna i landet är användningen av neoadjuvant kemoterapi, som är högst i Stockholm där fler än 13 procent av patienterna erbjuds neoadjuvant kemoterapi. Motsvarande siffra för hela riket är 8,3 procent. Den från Stockholm drivande neoadjuvanta kemoterapi studien Promix är säkert delvis orsak till detta. Andelen bröstbevarande kirurgiska ingrepp är högst i Stockholm och Norrland vilket gör att man inte kan skylla på avstånd till strålbehandlingskliniken för skillnaden!

Skillnaderna mellan olika kliniker är stor. Exempelvis opereras 67,5 procent av kvinnorna i Västerås med bröstbevarande kirurgi jämfört med 16,1 procent i Karlskoga. En brist med registret är att man inte vet om mastektomier kanske styrs till en viss klinik, något som kan vara både praktiskt och klokt.

Mycket intressanta siffror presenterades avseende användningen av adjuvant kemoterapi. I Stockholm är denna siffra hög, 29 procent av de nyopererade kvinnorna får adjuvant kemoterapi, motsvarande siffra i Södra regionen är 17,3 pro-

cent och i Västra regionen 21,5 procent. Norra regionen ligger högst med 30,3 procent. Om statistiken är sann är det anmärkningsvärt och det rimmar illa med intentionen att ha ett Nationellt behandlingsprogram för bröstcancer.

Enligt registret skiljer sig också indikationerna för adjuvant trastuzumabbehandling: i Stockholm erbjuds mer än 80 procent av de nyopererade her-2 positiva bröstcancerkvinnorna trastuzumab, i Västra regionen är motsvarande siffra 60 procent, också något som bör närmare analyseras. Intressanta siffror från Stockholm-Gotlandsregionen visade att täckningsgraden för pre- och postoperativ behandling är 94 respektive 97 procent.

Täckningsgraden för om planerad behandling även genomförs är som följer: cytostatika mer än 85 procent, strålbehandling 95 procent, endokrin behandling mer än 95 procent och immunoterapi mindre än 85 procent. Orsaker till avbruten behandling var toxicitet i 67 procent av fallen, 19 procent av andra skäl och för 2 procent saknades uppgifter. Slutenvård på grund av behandlingskomplikationer var 20 procent, en skrämmande hög siffra.

BIEFFEKTER VID STRÅLBEHANDLING

• **Ulla Blom** och **Judith Bjöhle**, båda bröstonkologer från Onkologiska kliniken, Karolinska universitetssjukhuset, Solna, redogjorde för bieffekter av strålbehandling av bröstcancer.

Ulla Blom inledde med en grundlig genomgång av data kring hjärtrisk och lungrisk vid bröstcancerstrålbehandling. Helt klart är det så att exponering av strålning till hjärtat ökar risken för senare ischemisk hjärtsjukdom. Risken är proportionerlig mot medeldosen till hjärtat. Det finns inget tröskelvärde. Försämringen börjar efter några år och fortsätter i cirka 20 år. Oro har funnits att trastuzumabbehandling och samtidig strålbehandling kan öka riskerna för ytterligare försämring av hjärtfunktion.

Enligt en publicerad artikel har man glädjande nog inte sett någon sådan risk (Halyard, J Clin Oncol 2009). Huruvida kombinationen kemoterapi och strålbehandling potentiellt ökar hjärtrisken är ofullständigt utrett men i en studie (Shapiro et al, J Clin Oncol 1998) var risken för hjärtdöd signifikant ökad efter att 10 antracyclinbehandlingar och strålbehandling hade givits.

Judith Bjöhle redogjorde för tänkbara mekanismer för den hjärtskada man ser. Det uppstår en endotelskada i hjärtats kapillärer med en akut inflammatorisk reaktion. Detta leder till frisättning av cytokiner och tillväxtfaktorer, som i sin tur kan leda till fibros och hjärtsvikt. I kranskärlen uppstår stenosis.

För tvådimensionell dosplanering har medeldosen till hjärtat (MDH) minskat från 12 till 7,3 Gy i Sverige och medeldosen till främre nedåstigande koronarkärl (LAD) har minskat från 23,6 Gy till 18,8 Gy. Med 3D-dosplanering har MDH numera minskat till 2,8 Gy och LAD till 3,3 Gy enligt data från 2008 (Taylor et al Radiother Oncol 2009).

• **Judith Bjöhle** presenterade också en ny avhandling av Greger Nilsson, onkolog vid Akademiska sjukhuset i Uppsala: "Distribution of Coronary Artery Sclerosis after Radiation for Breast Cancer". Han har följt en svensk bröstcancerkohort på 8 190 kvinnor från Uppsala/Örebroregionen under åren 1990

LÅT INTE TILLFRISKNANDET FRÅN CANCERN FÅ ETT OVÄNTAT SLUT



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



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



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

Referenser

1. Khorana A.A., Francis C.W., Culakova E., Kuderer N.M., Lyman G.H., Frequency, risk factors, and trends for venous thromboembolism among hospitalized cancer patients. Cancer 2007; 110, 2339-2346. **2.** Lyman GH et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Updat. J Clin Oncol. 2013;49:1118-1134 **3.** Nicolaides AN et al. Prevention and treatment of venous thromboembolism. International Consensus Statement (guidelines according to scientific evidence). Int Angiol. 2006; 25(2): 101-61. **4.** www.fass.se

Fragmin® (dalteparinnatrium). Rx. B01AB04. Ingår i läkemedelsförmånen. **Godkända indikationer:** 1. Behandling av akut djup ventrombos och lungemboli när trombolytisk behandling eller kirurgi inte är aktuell. 2. Cancerpatienter: Behandling och sekundärprevention av djup ventrombos och lungemboli. 3. Trombosprofylax vid kirurgi. 4. Profylax till patienter med kraftigt ökad risk för venös tromboembolism och som är tillfälligt immobiliserade p.g.a. akut sjukdomstillstånd som t.ex. hjärtinsufficiens, andningsinsufficiens, allvarlig infektion. 5. Instabil kranskärlssjukdom (instabil angina och icke Q-vågsinfarkt). 6. Trombosprofylax-antikoagulation vid extrakorporeal cirkulation under hemodialys och hemofiltration. **Kontraindikationer:** Överkänslighet för Fragmin eller andra lågmolekylära hepariner och/eller heparin t.ex. tidigare konstaterad eller misstänkt immunologiskt medierad heparininducerad trombocytopeni (typ II). Akut gastroduodenalt ulcus och hjärnblödning eller annan aktiv blödning. Svår koagulationsrubbnig. Akut eller subakut septisk endokardit. Skador och operationer i centrala nervsystemet, öga och öra. Epidural anestesi eller punktion av spinalkanalen och samtidig behandling med höga doser dalteparin (såsom vid behandling av akut djup venös trombos, lungemboli och instabil kranskärlssjukdom). Epidural anestesi under förlossning är absolut kontraindicerat hos kvinnor som behandlas med antikoagulantia. Hos gravida kvinnor har halveringstider för dalteparin på 4-5 timmar uppmäts under den sista trimestern. Styrkor: 2500 IE/ml, 10000 IE/ml, 25000 IE/ml. Förpackningar och priser: se www.fass.se. För gällande priser på sjukhusartiklar på rekvisition, se regionala upphandlingsavtal. **Datum för senaste översyn av produktresumén** 2012-11-16. För mer information se www.fass.se. www.pfizer.se. FRA20121123PSE02



till 2004. På 199 av dessa hade koronarangiografi (kranskärlsröntgen) utförts. Med ledning av koronarangiografierna klassades koronarstenoser grad 3-5 som signifikant stenoser.

Patienterna delades in i en grupp högrisk radioterapi (vänster bröst/bröstorgsvägg med eller utan parasternala körtlar och höger bröst/bröstorgsvägg med parasternala körtlar) och en grupp lågrisk radioterapi (de som fått strålbehandling höger bröst/bröstorgsvägg med eller utan axill men ej till parasternala körtlar och de kvinnor som inte hade erhållit radioterapi överhuvudtaget).

Resultaten visade ingen påtaglig skillnad i mönstret för kranskärlsstenoser mellan bröstcancerpatienter och referenspatienter utan bröstcancer. De med vänstersidig bröstcancer (som fått strålbehandling) hade signifikant högre risk att utveckla koronarkärlsskleros och allvarlig skleros än de med högersidig bröstcancer som hade fått strålbehandling (total svarsfrekvens, OR 4,38–7,22). Det förelåg kliniskt signifikant ökad risk för skleros grad 3-5 i områden med hot spots, små

områden där dosen blir högre, hos bröstcancerpatienter som fått strålbehandling mot vänster bröst/bröstorgsvägg eller parasternala körtlar (OR 1,87).

En styrka med studien är att man kunnat relatera områden med höga doser strålning till specifika områden med stenoser och att de flesta patienterna inte hade fått vare sig kemoterapi eller trastuzumab. En svaghet med studien är att man saknar uppgifter om övriga riskfaktorer för hjärtsjukdomar och att man använde gammal teknik för strålbehandling.

För framtiden är det viktigt att undvika dos till hjärtat i möjligaste mån. Med gatingtekniken (andningstyrd strålbehandling) kan man minska stråldosen till hjärtat avsevärt och bedömningen är att den tekniken bör introduceras på alla kliniker som behandlar bröstcancer i Sverige.

Så avslutades detta det tjugoförsta Kicks Wallersymposiet, som inte hade varit möjligt utan stort stöd av Årebor och Bröstcancerförbundet.

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



Tänk dubbelt.



Dubbla verkningsområden med Erbitux®. Enda monoklonala antikropp som är godkänd för behandling av metastaserande tjocktarmscancer och huvudhalscancer – dessutom rekommenderad av NICE¹.

Erbitux® (cetuximab) (L01XC06) Rx, EF är en monoklonal antikropp mot EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor). Produktresumé uppdaterad februari 2013. **Indikationer:** Erbitux är indicerat för behandling av patienter med epidermal tillväxtfaktor (EGFR)-uttryckande, KRAS vildtyp metastaserande kolorektalcancer i kombination med irinotekanbaserad kemoterapi, vid första linjens behandling i kombination med FOLFOX, som monoterapi till patienter som inte svarat på oxaliplatin- och irinotekanbaserad terapi och som är intoleranta mot irinotekan. Erbitux är indicerat för behandling av patienter med skivepitelcancer i huvud och hals i kombination med strålbehandling för lokalt avancerad sjukdom, i kombination med platinabaserad kemoterapi för reciderande och/eller metastaserande sjukdom. **Beredningsform och förpackningar:** Erbitux 5 mg/ml infusionsvätska, lösning. En ml infusionsvätska, lösning innehåller 5 mg cetuximab. En injektionsflaska innehåller 20 ml (100 mg) eller 100 ml (500 mg) cetuximab. **Dosering:** Erbitux ges en gång per vecka vid alla indikationer. Den första dosen är 400 mg cetuximab per m² kroppsyta. Samtliga påföljande veckodoser är 250 mg/m². **Varningar och försiktighet:** Före den första infusionen måste patienten premedicineras med ett antihistamin och en kortikosteroid. Denna premedicinering rekommenderas före alla påföljande infusioner. Merck AB, Box 3033, 169 03 Solna, Sverige, Telefon 08-562 445 00, www.merck.se, www.erbitux.com, www.tarmcancer.nu
För ytterligare information och aktuellt pris: www.fass.se **Ref.** www.fass.se Erbitux produktresumé februari 2013

Referens 1: www.nice.org.uk/TA/176 Colorectal cancer (first line) 26 Aug. 2009

Nu formuleras mål om att inte bara kontrollera sjukdomsbilden vid kronisk myeloisk leukemi (KML) utan även att bota den. Men det betyder samtidigt stora utmaningar. Detta var temat för Novartis Onkologis kvällsseminarium på Nobelmuseet i samband med den 18:e europiska hematologikongressen på Stockholmsmässan i Älvsjö i juni.

– Arbetet med att förbättra situationen för patienter med KML har varit särskilt framgångsrikt i Europa, men akuta blastkriser hos patienter är fortfarande ett stort problem som kräver nytänkande för att lösas, hävdar professor Frank Giles, kvällens huvudtalare och huvudsakligen verksam vid Northwestern University i Chicago.

Alfredo Covelli, medicinsk chef för Novartis Onkologi i Europa, inledde med att berätta att företaget har sju forskningsanläggningar i världen och mer än 3 000 anställda inom forskning och utveckling. I Europa finns två anläggningar (i Paris och i Basel). Sedan finns tre i USA (Emeryville, Cambridge och Florham Park), en i Indien (Hyderabad) och en i Kina (Shanghai).

– Fortfarande har vi ett starkt engagemang i Europa – 60 procent av patienterna som deltar i våra prövningar är från Europa och dessutom testas de flesta nya substanser först på människor i Europa, säger han.

Företaget driver för närvarande 63 utvecklingsprojekt, 23 olika substanser ingår i totalt 52 tidiga undersökande studier och på 11 substanser bedrivs sammanlagt 24 registreringsstudier. Inga av dessa projekt rör kemoterapi, utan enbart monoklonala antikroppar och andra målriktade substanser.

Under de närmaste åren planerar Novartis Onkologi ansökan om godkännande för 2–4 nya läkemedel per år. Till det kommer ansökningar för 2–4 nya



Alfredo Covelli, medicinsk chef för Novartis Onkologi i Europa, betonar vikten av ett öppet samarbete med vetenskapssamhället. Foto: Bosse Johansson

indikationer för redan godkända läkemedel.

OMFATTANDE FORSKNINGSPROGRAM

För att påskynda utvecklingen mot bättre behandlingar och en möjlig bot arbetar Novartis Onkologi med olika strate-

gier. Den första är att förbättra och effektivisera screening och identifiering av nya intressanta substanser och kombinationer av substanser. Den andra är att göra ett bättre urval av patienter och biomarkörer för att öka sannolikheten för en framgångsrik behandling. Det



*Stora framgångar inom KML
i fokus på Nobelmuseet*

Men akuta blastkriser kräver nytänkande

tredje är ett omfattande forskningsprogram för klinisk onkologi och andra sjukdomar som kan kopplas till cancer.

Alfredo Covelli betonar vikten av ett öppet samarbete med vetenskapssamhället. Ett exempel är det samarbete företaget driver med University of Pennsylvania för att utveckla och kommersialisera den första målriktade CAR-terapi som är en immunoterapi baserad på en chimeric antigenreceptor. I en första pilotstudie sågs en bestående effekt hos tre patienter med avancerad KLL, kronisk lymfatisk leukemi.

Ett annat exempel på samarbete mellan Novartis och akademien är Eutos, European treatment outcome study, där mer än 1 000 forskare från 133 institutioner i 24 länder ingår. Målet med detta samarbete är att göra leukemier till sjukdomar som kan botas.

BRETT SAMARBETE GYNNAR PATIENTER

För drygt ett år sedan, i Barcelona i juli 2012, lanserade företaget forskningsprogrammet "Path to Cure", som är ett samarbete med läkare, patienter och kliniska forskningsgrupper i Europa. Huvudmålsättningen i detta är att öka chansen för patienter med KML att få en behandling som hindrar att sjukdomen återkommer.

Djup molekyllär respons är en förutsättning för att en patient ska botas.

– Bara andra generationens tyrosinkinashämmare (TKI) leder till att tillräckligt många patienter når en djup molekyllär respons. Nilotinib har visat sig som den mest effektiva TKI-behandlingen för att nå en snabb och djup molekyllär respons, sade Alfredo Covelli.

I programmet "Path to Cure" ingår en studie där man testar en kombination av nilotinib och ABL001 som binder till ett annat ställe i BCR-ABL än nilotinib. BCR-ABL är en onkogenisk genfusion som kan finnas i de så kallade Philadelphia-kromosomer som bland annat finns hos KML-patienter.

– Och det visar sig att tillägg av ABL001 minskar risken för resistens för nilotinib. Men det är så tidigt och vi har ännu inte provat kombinationen på människor, sade Alfredo Covelli.

Frank Giles är professor vid Trinity College och St James Hospital i Dublin, Irland. Men för närvarande arbetar han



– För att nå målet botad KML måste vi få bukt med "besten" som förknippas med sjukdomen – en livshotande blastkris hos patienten, framhåller professor Frank Giles, en av världens ledande hematologer. Foto: Bosse Johansson



Professor Frank Giles, huvudsakligen verksam i Chicago, befarar att Europa tappar mark i forskningen.

– Det finns många briljanta forskningsledare här, men de är för få, är budskapet till publiken på Nobelmuseet. Foto: Bosse Johansson



Ledande svenska hematologer på plats. Professor Johan Richter, Lund, var aktiv i diskussionen med Frank Giles. Till vänster docent Leif Stenke vid Karolinska universitetssjukhuset. Foto: Bosse Johansson

”Europa tappar mark och det i en allt snabbare takt i jämförelse med andra delar av världen.”

till största delen i USA, närmare bestämt vid Northwestern University i Chicago.

Särskilt i Europa har arbetet med att förbättra situationen för patienter med KML varit framgångsrikt, menar han.

AKUT BLASTKRIS STÖRSTA PROBLEMET

– Det är en sak att vara glad över de framgångar vi haft hittills och en annan att åstadkomma bot. För att nå målet botad KML måste vi få bukt med ”besten” som förknippas med KML, nämligen en livshotande blastkris hos patienten. Så det återstår många utmaningar för oss i behandlingen av KML i kronisk fas så att den inte övergår i en akut blastkris, understryker han.

De båda läkemedlen nilotinib och dasatinib (båda räknas till den andra generationens tyrosinkinashämmare) är effektiva mot KML, men trots det avlider nästan varannan patient under det första

halvåret om sjukdomen avancerat till blastkris.

För att förbättra prognosen vid en blastkris behövs nytänkande. Och Frank Giles illustrerade detta med att lyfta fram att president Barack Obama i början av år 2011 annonserade en stor satsning på biomedicinsk forskning, IT och miljöteknik. Ett nationellt centrum för avancerad translationell forskning (NCATS) vid NIH, National Institutes of Health, ska tillsammans med industrin ta fram nya värdefulla idéer och produkter.

I USA finns en oro för att tappa mark, trots att man enligt Frank Giles ligger långt före Europa. Translationell forskning måste komma in tidigt i forskning, betonar han. Det gäller inte minst vid forskning kring nya läkemedel mot sällsynta sjukdomar – som KML i blastkris. Det är mycket svårare att integrera ett sådant synsätt i senare skeden av utvecklingen.

EUROPA TAPPAR MARK I FORSKNINGEN

I själva verket är det Europa som tappar mark och det i en allt snabbare takt i jämförelse med andra delar av världen, konstaterar Frank Giles.

– Vi har många briljanta forskningsledare i Europa, men för få. Och i den ansträngda ekonomiska situation Europa befinner sig i är det svårt att rättfärdiga satsningar på translationell forskning. Vi

behöver gemensamma europeiska strukturer som underlättar utveckling av nya metoder och läkemedel. Det behövs förändringar i attityder hos forskare, de som betalar forskningen och i företagen.

Frank Giles delar dessa synpunkter med andra forskare och det ledde fram till att ett internationellt forskarsamarbete, Developmental Therapeutics Consortium, DTC (www.dtconsortium.com), inleddes år 2006. Det övergripande syftet är att påskynda utvecklingsprocessen och säkerställa att nya läkemedel och andra innovativa synsätt och metoder når patienterna så fort som möjligt och betydligt snabbare än vad som sker med de gängse strukturererna.

Ett prioriterat fokus för DTC är nya metoder i behandlingen av KML. Det arbetet bygger på fyra principer:

- För att kunna attrahera ekonomiskt stöd till projekten ska det exempelvis handla om substanser som är verk-samma även mot andra cancersjukdomar än KML i blastkris – de patienterna är för få för att attrahera kapital.
- Vid behandling av patienter i blastkris kan en relativt hög grad av biverkningar accepteras för en effektiv substans – eftersom tillståndet är så allvarligt för patienterna.
- Vid behandling av KML i kronisk fas är det däremot viktigt med lindriga biverkningar och begränsad behandlingstid.
- Det är önskvärt att nya substanser kan visa synergieffekter med redan godkända TKI-läkemedel.

ÖKANDE INTRESSE FÖR SAMARBETE

Traditionellt har företag konkurrerat och inte samarbetat med varandra. Det har till exempel lett till svårigheter att få företag att samarbeta kring substanser som ännu inte är godkända. Men det finns ett gryende och ökande intresse för samarbeten mellan företag på den punkten.

Novartis har nyligen presenterat en idé som gläder Frank Giles. Företaget offentliggör 2–3 läkemedel från sin forskningsportfölj. Sedan skrivs ett protokoll där patienter kan engageras om de har den aktuella mutationen, oavsett manifestation av sjukdom.

– Vi ser antligen ett protokoll som skraddarsys för patienten och inte tvärt-

om – att vi ser om vi har något protokoll där patienten passar in. Detta ska Novartis ha stort beröm för. Jag hoppas på fler sådana projekt. Och tidiga kombinationsstudier av icke godkända substanser från mer än ett företag, sade han.

På en fråga om vad som är det viktigaste för att driva arbetet mot KML framåt svarar Frank Giles "samarbete, samarbete, samarbete". Men det finns en hel del hinder för att ett verkligt samarbete med alla berörda parter kan åstadkommas.

– Attityderna inom de godkännande myndigheterna måste förändras, vi behöver mer kommunikation och större respekt för alla vetenskaper och en mycket större långsiktighet i villkoren för innovation inom statliga och privata betalare. Våra sjukvårdssystem kan inte tillämpa kvartalsekonomi utan måste blicka mycket längre framåt än så, säger Frank Giles.

"Det finns ett gryende och ökande intresse för samarbeten kring substanser mellan företag."

SNABBARE GODKÄNNANDE NÖDVÄNDIGT

Han vill också ha en snabbare introduktion av nya läkemedel.

– Vi kan erbjuda en starkare uppföljning efter ett godkännande i gengäld om hindren före godkännandet görs lägre. Läkare är bra på att följa upp och upptäcka eventuella biverkningar.

Han tycker att erfarenheterna från det område där man testade en snabbare introduktion – nya hiv-läkemedel och olika kombinationsbehandlingar i mit-

ten av 1990-talet – kan tjäna som modell. Att införa de i dag så framgångsrika kombinationsbehandlingarna hade tagit årtal om man följt den gamla modellen för introduktion av nya behandlingar, menar han.

Och det var patienterna som drev på. Resultatet blev ett nära och framgångsrikt samarbete mellan patienter, kliniska läkare, forskare, företag och myndigheter.

Alfredo Covelli höll med honom.

– Absolut, detta är ett av mina viktigaste budskap. Och vi hoppas på en snar förändring som underlättar godkännande av nya läkemedel redan efter fas I-studier – något som ännu inte skett.

Men en snabbare godkännandeprocess är nödvändig, anser Frank Giles:

– Vi ber företag att frisläppa substanser och börja jaga målen och inte historien hos enskilda patienter. Låt oss säga att Novartis får ge oss en substans som har godkänts för till exempel cancer i sköldkörteln. Då vill vi kunna testa den även vid akut leukemi om det genetiska mål vi riktar behandlingen mot är det samma. Självfallet skulle vi då följa biverkningsmönster mycket noga och reagera snabbt om något oförutsett inträffar.

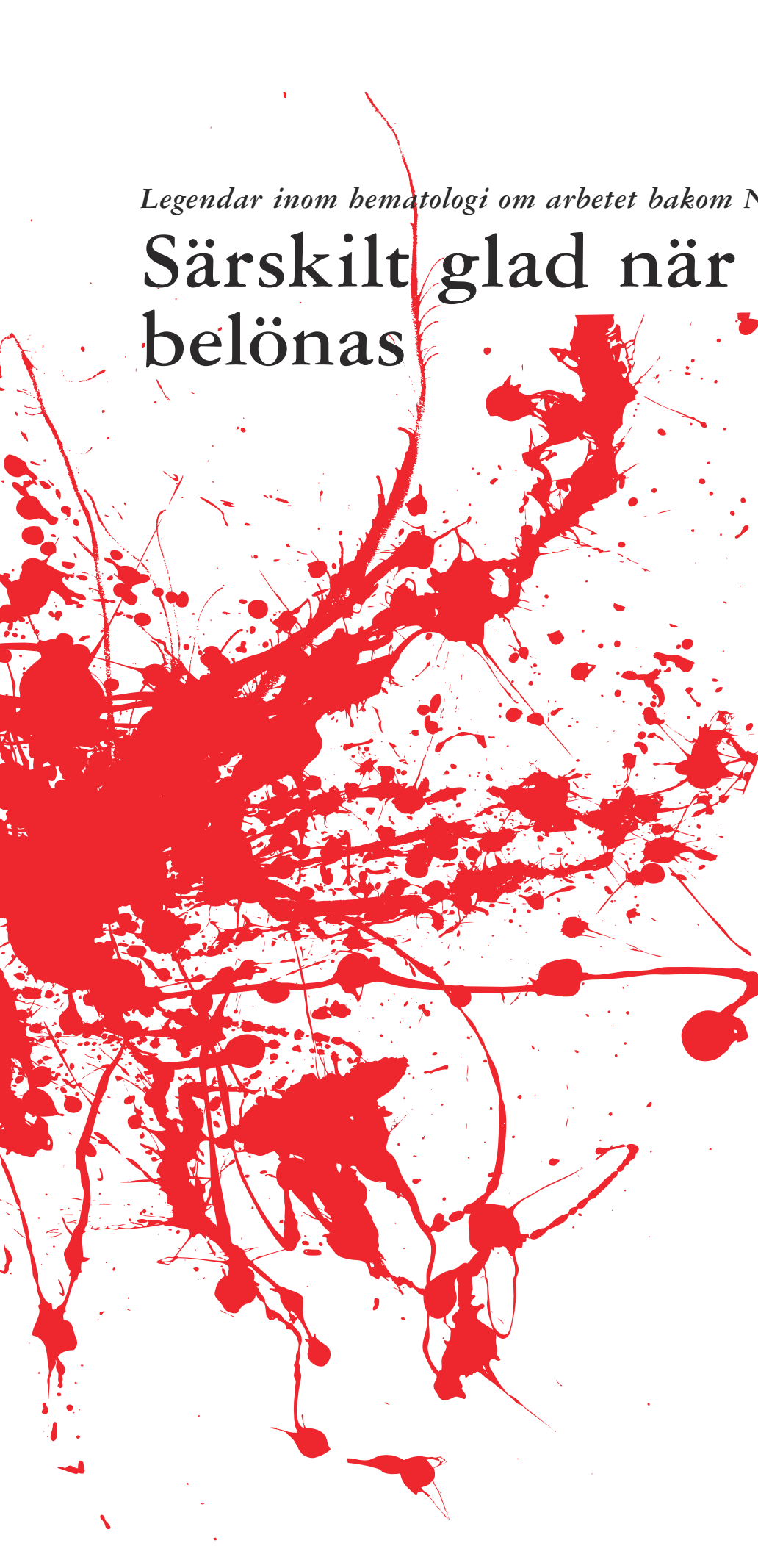
Men det är en stor förändring som även kräver att man som läkare måste ändra sitt sätt att tänka.

– Visst finns ett stort hinder att få acceptans för att vi ska behandla en mekanism hos patienten och inte en sjukdom som i dag, säger Alfredo Covelli.

Men hela samhället skulle vinna på en snabbare introduktion: patienter, sjukvården, forskare och företagen – det var talarna eniga om.

STEN ERIK JENSEN, MEDICINSKRIBENT





Legendar inom hematologi om arbetet bakom Nobelprisen:

Särskilt glad när kliniker belönas

Som kliniker blir professor Gösta Gahrton extra glad när kliniskt arbete belönas med det prestigefyllda Nobelpriset. Vid ett seminarium på Nobelmuseet i anslutning till EHA-konferensen i Stockholm i juni delade den svenska nestorn inom hematologi med sig av sin långa erfarenhet att utse Nobelpristagare. Han tycker att det är synd att sekretessen i Nobelsammanhang är så lång som 50 år.

– Det betyder att arbetet och diskussionerna aldrig kommer att bli ordentligt beskrivna, säger han.

Gösta Gahrton är en legendarisk person inom svensk hematologi och medicin. Bland annat som professor vid Karolinska institutet och chef för medicinkliniken på dåvarande Huddinge sjukhus, numera Karolinska universitetssjukhuset. Han har dessutom bland annat skrivit läroboken "Blodets sjukdomar" och andra skrifter inom sina områden blodsjukdomar och cancer och publicerat mer än drygt 400 arbeten i internationella vetenskapliga tidskrifter.

Nobelpriset i fysiologi eller medicin, som nu har delats ut 103 gånger till drygt 200 forskare, är en stark tradition som skänker glans och status åt Karolinska institutet. Gösta Gahrton har lång erfarenhet av och stor insyn i det komplexa arbetet att utse pristagare. Han deltog i Nobelförsamlingens och Nobelkommitténs arbete i tio år fram till år 1997 – bland annat som ordförande i kommittén.

Även om det har gått mer än 15 år sedan han slutade i kommittén var det inga hemligheter han yppade under ett EHA-kopplat seminarium anordnat av Novartis på Nobelmuseet den 13 juni 2013 – det råder sekretess i 50 år för så gott som allt som förekommer inom församlingen och kommittén. Endast två områden är tillåtna samtalsämnen, nämligen pristagarna och procedurerna i arbetet.

– Inga andra detaljer får yppas som exempelvis vilka personer som förekommit i diskussionen kring tänkbara pristagare. Själv tycker jag att det hade räckt med 25 års sekretess. Men alla andra är emot det så det kommer inte att hända. Men det är synd för nu kommer arbetet och diskussionerna aldrig att bli ordentligt beskrivna, säger Gösta Gahrton.

"HÅLL KOLL PÅ DE ADJUNGERADE"

Men han gav ett tips till journalister som vill gräva fram vilka kandidater som ligger bra till för att få priset.

– Kolla vilka specialiteter de tio personer har som adjungeras till kommittén det aktuella året. Det kan ge en vink om vilka områden som är heta just det året.

Alfred Nobel skrev om testamentet som anger reglerna för Nobelpriset flera gånger och den slutliga versionen var klar strax före hans död i San Remo i Italien den 10 december 1896.

– Innan testamente och pengar kunde räddas till Sverige var det dock riktigt dramatiskt. Tack vare den unge sprängämnesingenjören Ragnar Sohlman undkom man till exempel franska initiativ som ville stoppa transporten till Sverige, berättar Gösta Gahrton.

Ragnar Sohlman grundade senare Nobelstiftelsen som förvaltar förmögenheten som Nobelpriset vilar på.

Gösta Gahrton betonar att kommittén följer testamentet mycket strikt.

– Det ska handla om en viktig upptäckt, inte bara att du har gjort något bra under lång tid eller att du är allmänt mycket klok eller så. Men däremot har man i praktiken sedan länge frångått Nobels skrivning om att upptäckter gjorda under det senaste året ska belönas.

INGA ENSAMVARGAR LÄNGRE

Alfred Nobel kan sägas ha haft en modern uppfattning i och med att hans tes-



– Det skulle räcka med en 25 år lång sekretess när det gäller Nobelprisen, anser Gösta Gahrton. Som det är nu kommer arbetet och diskussionerna inte att kunna beskrivas ordentligt."

Foto: Bosse Johansson



Professor Gösta Gahrton, legendar inom svensk hematologi, delar med sig av sin långa erfarenhet från arbetet med att utse Nobelpristagare vid ett seminarium på Nobelmuseet under EHA-dagarna i Stockholm. Foto: Bosse Johansson

tamente slog fast att nationaliteten saknade betydelse när pristagare skulle utses. Men en annan aspekt från Nobels tid är att forskning och utveckling då i högre grad drevs av individer. Därav bestämmelsen att priset kunde delas av högst tre forskare.

– Eftersom det står så i testamentet är den bestämmelsen huggen i sten. Men den har ofta lett till problem. En del upptäckter har inte belönats på grund av att man inte kunnat utse bara tre pristagare i en större grupp forskare.

Under de två första decennierna av 1900-talet gick nästan samtliga pris till en ensam forskare. I mitten av förra seklet fördelades prisen jämnt mellan en, två och tre pristagare. Sedan millennieskiftet har alla pris utom ett gått till antingen två eller tre personer.

Till och med år 2012 har 103 pris delats av 201 pristagare. USA är helt dominerande i listan över ursprunget för pristagarna – varannan pristagare har amerikanskt ursprung. Därefter följer Storbritannien, Skandinavien och Frankrike.

Cellforskaren och genetikern Torbjörn Caspersson var tidigare Gösta Gahrtons chef på Karolinska institutet. Han var "en fantastisk forskare" och föreslogs till Nobelpriset elva gånger mellan 1945 och 1963. Men på grund av förhållanden inom kommittén fick Caspersson aldrig något pris. Där fanns helt enkelt både konkurrenter och personer som inte uppskattade honom.

På den tiden var Ludwig Heilmeyer en av de ledande hematologerna i Europa och han var en av dem som föreslog Caspersson. Heilmeyer själv nominerades av andra forskare. Den som satte samman utredningen kring Heilmeyer var Jan Waldenström från Malmö.

– Heilmeyer fick inte heller priset, möjligen på grund av att Waldenström inte tyckte att han var värd priset. Kanske hade det i sammanhanget en betydelse att Heilmeyer, av det jag känner till, aldrig föreslog Waldenström, säger Gösta Gahrton.

PRISTAGARE GER BÄST FÖRSLAG

Nobelkommittén består av fem ordinarie medlemmar och tio adjungerade. Den föreslår pristagare till den beslutande Nobelförsamlingen som består av 50 ledamöter som samtliga måste vara professorer vid Karolinska institutet.

Utöver ledamöterna av Nobelförsamlingen får bland annat medicinprofessorer i de nordiska länderna och andra inbjudna världen över nominera kandidater. Totalt går det ut ungefär 3 000 inbjudningar till personer som får nominera. Alla nomineringar ska vara inne före den 1 februari samma år priset delas ut. Och de ska vara korta beskrivningar med referenser till relevanta arbeten. En viktig grupp är tidigare pristagare.

– Många av de bästa förslagen brukar komma från personer som tidigare fått priset, upplyser Gösta Gahrton.

Under arbetet med sällningen av kandidater sker återkommande diskussioner med Nobelförsamlingen, för det är ingen mening att kommittén föreslår namn som inte har förankrats i församlingen.

Visserligen går de flesta prisen till grundläggande upptäckter – men kliniska tillämpningar har också belönats. Så gick till exempel 1990 års pris till Joseph Murrays och Donnall Thomas till den första kliniska tillämpningen inom organ- och celltransplantation, ett område där det gjorts åtskilliga upptäckter.

– Det visar att du även kan definiera en klinisk tillämpning som en upptäckt – det handlar bara om vilka ord man använder. Så detta var ett pris helt enligt reglerna.

Eftersom Gösta Gahrton är kliniker gladdes han särskilt över det priset:

– De flesta prisen går till upptäckter gjorda i laboratoriet. Jag säger inte att Joseph Murrays och Donnall Thomas pris är det viktigaste men just det priset gjorde mig särskilt glad.

Källor: http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/index.html?images=yes
http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/index.html?images=yes

NÅGRA NOBELPRIS MED BETYDELSE FÖR HEMATOLOGIN

1930 Karl Landsteiner
"For his discovery of human blood groups."

1980 Baruj Benacerraf, Jean Dausset och George D. Snell
"For their discoveries concerning genetically determined structures on the cell surface that regulate immunological reactions."

1988 Sir James W. Black, Gertrude B. Elion och George H. Hitchings
"For their discoveries of important principles for drug treatment."

1990 Joseph E. Murray och E. Donnall Thomas
"For their discoveries concerning organ and cell transplantation in the treatment of human disease."

2012 Sir John B. Gurdon och Shinya Yamanaka
"For the discovery that mature cells can be reprogrammed to become pluripotent."

Utöver ovanstående pristagare inom fysiologi eller medicin fick Max Ferdinand Perutz och John Cowdery Kendrew kemipriset år 1962 "For their studies of the structures of globular proteins.", det vill säga kartläggning av hemoglobinmolekylens struktur.

STEN ERIK JENSEN, MEDICINSKRIBENT



A4/
A5



EHA-kongressen i Stockholm

NYA LOVAND TERAPIER

I år var det Sverige som stod som värd för EHA-kongressen. European Hematology Associations 18:e kongressen den 13–16 juni på Stockholmsmässan i Älvsjö samlade 8 615 deltagare från hela världen. Abstraktantalet var det högsta någonsin, 2 272 accepterade. Som vanligt presenterades en rad forskningsstudier med nya lovande terapier, bland annat mot multipelt myelom, lymfom, myelofibros och kronisk lymfatisk leukemi.

En tydlig trend är att de nya behandlingsmetoderna blir allt mer specifika och målriktade. Oftast är de också mer skonsamma och därmed mer lämpliga att kombinera med andra terapier. Men många av de nya läkemedlen är som bekant kostsamma, och även på detta EHA-möte diskuterades olika orsaker till läkemedelsbrist. Hur ska exempelvis den behandlande läkaren agera när patienter av ekonomiska eller andra skäl inte får tillgång till bästa möjliga läkemedel?

DARATUMUMAB OCH POMALIDOMID

• Daratumumab, DARA, är en human monoklonal CD38-antikropp som visat sig ha effekt mot multipelt myelom. **Henk Lokhorst**, läkare vid Department of Hematology, University Medical Center Utrecht, Nederländerna, presenterade resultat från en fas I/II-studie där DARA gavs som monoterapi till myelompatienter som hade refraktär sjukdom eller hade fått återfall trots mycket omfattande behandling (kemoterapi, bortezomib, lenalidomid/talidomid, dexametason och i vissa fall även stamcellstransplantation).

Infusioner med DARA gavs en gång i veckan enligt ett doseskaleringsschema upp till 24 mg/kg. Behandlingen avbröts vid sjukdomsprogression eller toxiska biverkningar. Studien (GEN501) pågår fortfarande och be-



– Mycket uppmuntrande för framtiden, säger Henk Lokhorst om resultaten av monoterapi med daratumumab till de svårast sjuka i multipelt myelom. Han är verksam i Utrecht i Nederländerna.

räknas inkludera 78 patienter. Data redovisades för de första 32 patienterna. Deras medianålder var 61 år och median uppföljningstid 3,8 månader (0–9,6 månader).

– Av de 12 patienter som fick 4 mg/kg och högre dos av daratumumab uppnådde 8 klinisk respons, 5 partiell respons och 3 mindre respons, berättar Henk Lokhorst. Hos sju av dessa patienter minskade antalet plasmaceller i benmärgen med mellan 50 och 100 procent. Ökade doser av DARA korrelerade med längre tids progressionsfri överlevnad. Biverkningarna var mestadels lindriga och infusionsrelaterade.

– Dessa resultat av monoterapi med daratumumab till de svårast sjuka i multipelt myelom är mycket uppmuntrande, fortsätter Henk Lokhorst. I våra fortsatta studier undersöker vi effekterna av 8 mg/kg DARA per vecka och även högre doser enligt olika scheman. Vi kommer också att testa daratumumab i kombination med andra läkemedel mot myelom, exempelvis lenalidomid.

• Redan på ASH-konferensen i Atlanta i december 2012 rapporterades lovande resultat från en fas III-studie (MM-003) med behandling med det nya läkemedlet pomalidomid, POM, till patienter med multipelt myelom som inte svarat på behandling med bortezomib eller lenalidomid. Pomalidomid i kombination med lågdos dexametason (POM + LoDEX) gavs till 302 patienter, medan 153 patienter fick traditionell behandling med enbart högdos dexametason (HiDEX).

Den progressionsfria och även den totala överlevnaden efter fyra månaders uppföljning var så mycket bättre i den grupp som fick POM + LoDEX att de patienter som fick HiDEX korsades över till behandling med POM + LoDEX.

– De positiva resultaten har gjort att pomalidomid nyligen godkänts i USA, och läkemedlet väntas inom kort bli registrerat även i Europa, berättar Jesús San Miguel, professor och chef för Hematology Department, University Hospital of Salamanca, Spanien.

Kemiskt är pomalidomidmolekylen mycket lik de två andra immunmodulerande myelomläkemedlen talidomid och lenalidomid, men skillnaderna i effekt blir ändå stora. Biverkningsprofilen för

pomalidomid är också gynnsam, och patienternas livskvalitet (mätt med EORTC QLQ-C30) var betydligt bättre i gruppen som fick POM + LoDEX än i HiDEX-gruppen.

Jesús San Miguel summerade att POM + LoDEX bör betraktas som ny standardbehandling mot refraktära multipla myelom. Han fick frågan om myelom nu kan betraktas som en kronisk sjukdom som kan hållas i schack med läkemedel. "Jag skulle verkligen önska det, men tyvärr är vi inte där ännu", blev svaret.

"En tydlig trend är att de nya behandlingsmetoderna blir allt mer specifika och målriktade."

IBRUTINIB MOT ABC-LYMFOM

Läkemedlet ibrutinib har visat sig effektivt mot flera B-cells maligniteter, bland annat refraktär kronisk lymfatisk leukemi. Ibrutinib hämmar effektivt enzymet Brutons tyrosinkinas, BTK, som är ett kritiskt steg i B-cellers receptorsignalering. I en fas II-studie testades ibrutinib mot diffusa storcelliga B-cellslymfom, dels aktiverade B-cellslika (ABC DLBCL), dels germinalcenter B-cellslika (GCB DLBCL).

– ABC-lymfomens tillväxt stimuleras genom kronisk aktivering av B-cellsreceptorn, säger Wyndham H Wilson, chef för Lymphoma Therapeutics Section, Center for Cancer Research, National Cancer Institute, Bethesda, USA. Mutationer som drabbar B-cellsreceptorns subenhet CD79B förekommer i drygt 20 procent av ABC-lymfomen men bara i 5 procent av GCB-lymfomen. En andra signalväg för B-cellsreceptorn samordnas av MYD88. En mutation i MYD88 (L265P) förekommer i ungefär en tredjedel av alla ABC-lymfom men är ovanliga i GCB-lymfom. Vid ABC-lym-

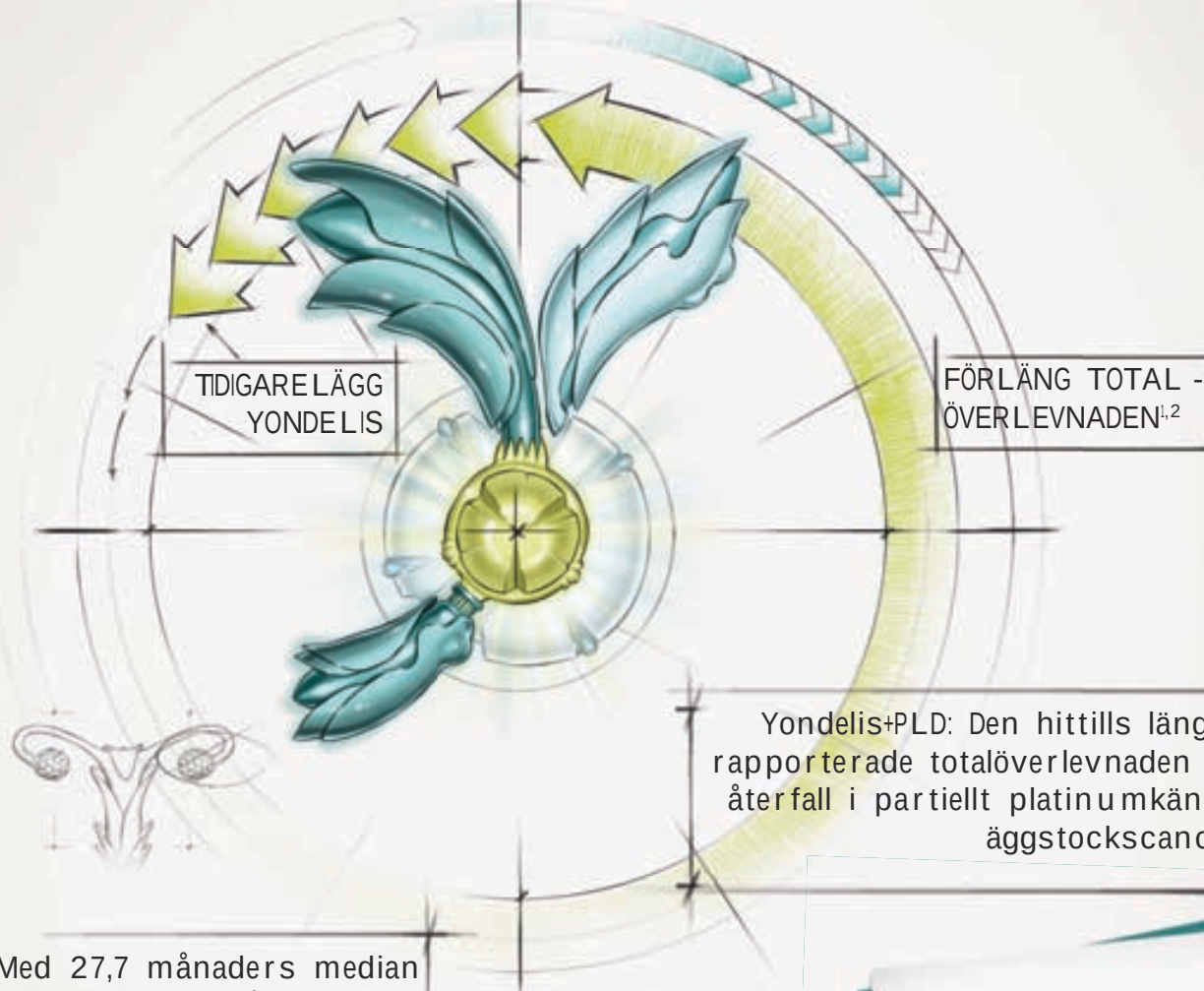


– Jag önskar jag kunde säga att myelom numera är en kronisk sjukdom, men vi är inte riktigt där ännu, konstaterar Jesús San Miguel som forskar i Salamanca, Spanien.

TILL PATIENTER MED
ÅTERFALL I PARTIELLT
PLATINUMKÄNSLIG
ÄGGSTOCKSCANCER^{1,2}

TIDIG BEHANDLING MED
YONDELIS[®]*+PLD[#]

FÖRE ÅTERBEHANDLING MED PLATINUM
GER FÖRLÄNGD TOTALÖVERLEVNAD^{1,2}



Med 27,7 månaders median
totalöverlevnad då platinum
ges efter Yondelis+PLD ger en
9 månaders överlevnadsvinst⁴



* Till patienter med återfall i partiellt platinumkänslig äggstockscancer jämfört med PLD.

[#]PLD: Pegylerat liposomalt doxorubicin.

Referenser: 1. Poveda A, et al. Ann Oncol. 2011;22(1):39-48. 2. Kaye SB, et al. Ann Oncol. 2011;22(1):49-58. 3. Sehouli J, et al. Ann Oncol. 2012;23(3):556-62. 4. Colombo N, et al. Int J Gynecol Cancer [Internet]. 2011 Oct [cited 2011 Sep 6];21[suppl 3]:[about 1 p.]. Available from: <http://journals.lww.com/ijgc/Documents/ESGO%202011%20Abstracts.pdf>.

Yondelis, Trabectedin. Pulver till koncentrat för infusionslösning, styrkor 0,25 mg och 1,0 mg. L01CX01, Rx, EF.
Indikation: Yondelis är avsett för behandling av patienter med framskridet mjukdelssarkom, efter terapivikt med antracykliner och ifosfamid eller när dessa läkemedel är olämpliga. Effektdata är huvudsakligen baserade på patienter med liposarkom och leiomyosarkom. Yondelis i kombination med pegylerat liposomalt doxorubicin (PLD) är indicerat för behandling av patienter med återfall av platinumkänslig äggstockscancer.
Uppdatering av produktresumén 2012-12. För fullständig information se www.fass.se
002YON-SE-2013



sobi

Swedish Orphan Biovitrum AB
112 76 Stockholm, Sweden
www.sobi.com



Wyndham H Wilson, verksam vid amerikanska National Cancer Institute, planerar fortsatta kliniska prövningar av ibrutinib mot ABC-lymfom.

fom förekommer ofta mutationer i både CD79B och MYD88.

– Vi ville undersöka om ibrutinib är mer effektivt mot ABC än GCB DLBCL på grund av ABC-lymfomens beroende av B-cellernas receptorsignalering, fortsätter Wyndham H Wilson. I studien ingick 70 patienter som alla fått återfall eller inte svarat på tidigare behandlingar. Den dos som gavs var 560 mg ibrutinib peroralt per dag. Bland ABC-patienterna svarade 41 procent på behandlingen, 17 procent fick komplett respons och 24 procent partiell respons. Däremot var det bara 5 procent av GCB-patienterna som svarade på behandlingen. Medianöverlevnaden var nästan tio månader för ABC-patienterna jämfört med drygt tre månader för GCB-gruppen.

Han klagar vidare:

– Av de ABC-patienter som hade CD79B-mutationer svarade 71 procent. Men 34 procent av de som hade CD79B wild type (WT) svarade också, vilket tyder på att även tumörer utan mutationer i B-cellsreceptorn kan vara känsliga för ibrutinib. Fyra av fem patienter som

hade mutationer i både CD79B och MYD88 svarade på behandlingen. Däremot hade ibrutinib ingen effekt på de patienter som bara hade MYD88-mutationer. Det tyder på att vissa ABC DLBCL-lymfom drivs av MYD88-förändringar men inte är beroende av mutationer i B-cellsreceptorn.

– Vår studie visar att ibrutinib har god klinisk effekt mot ABC DLBCL men däremot inte mot GCB DLBCL, summerar Wyndham H Wilson. Vi planerar fortsatta kliniska prövningar med ibrutinib mot ABC-lymfom, och det pågår redan fas II-studier där man kombinerar ibrutinib med läkemedel som blockerar andra signalvägar än BTK, bland annat PI3K-hämmare.

• I en annan internationell fas II-multicenterstudie prövades ibrutinib mot mantelcellslymfom, MCL. I studien ingick 111 patienter med refraktär MCL eller som hade fått återfall efter sedvanlig behandling. Patienternas medianålder var 68 år och de hade i genomsnitt haft sjukdomen i 42 månader. Ibrutinib

560 mg gavs peroralt en gång per dag.

– Totalt svarade 68 procent av patienterna på behandlingen, 22 procent uppnådde komplett respons och 46 procent partiell respons, berättar professor **Simon Rule**, Department of Haematology, Derriford Hospital, Plymouth, England. Responsfrekvensen ökade ju längre behandlingen pågick och var ungefär densamma för de patienter som tidigare fått respektive inte fått behandling med bortezomib. Den progressionsfria överlevnaden var 13,9 månader i median. Läkemedlet tolererades väl och endast åtta patienter behövde avbryta behandlingen på grund av biverkningar.

– Sammanfattningsvis visar vår studie att ibrutinib som monoterapi har en hittills överträffad effekt hos MCL-patienter som fått återfall eller har refraktär sjukdom och vi går nu vidare med mer omfattande kliniska prövningar.

RUXOLITINIB VID MYELOFIBROS

• Data från COMFORT-studierna har tidigare bland annat visat att JAK1/JAK2-hämmaren ruxolitinib minskar



Amgen Oncology

Multiple Pathways Singular Vision

Amgen strives to serve patients by transforming the promise of science and biotechnology into therapies that have the power to restore health or even save lives.

In everything we do, we aim to fulfill our mission to serve patients.
And every step of the way, we are guided by the values that define us.

www.amgen.se

mjältstorleken och sjukdomsrelaterade symtom samt förbättrar livskvaliteten hos patienter med myelofibros. Nu visar treårsuppföljningen av COMFORT-II att ruxolitinib även förlänger överlevnaden jämfört med konventionell behandling (bästa tillgängliga terapi, BAT, huvudsakligen hydroxyurea).

I denna fas III-studie ingick 219 patienter med intermediär-2 eller högrisk myelofibros som randomiserades till ruxolitinib 15 eller 20 mg eller BAT. Vid treårsuppföljningen hade 19,9 procent av patienterna i ruxolitinibgruppen avlidit jämfört med 30,1 procent i BAT-gruppen. På grund av de goda effekterna av ruxolitinib korsades efterhand samtliga patienter i BAT-gruppen över till ruxolitinib, vilket komplicerar de statistiska analyserna.

– Den förbättrade överlevnaden var dock statistiskt signifikant, och den beräknade sannolikheten att leva efter 144 veckor var 81 procent för ruxolitinibpatienterna jämfört med 61 procent för BAT-patienterna, säger **Francesco Passamonti**, läkare vid Division of Haematology, University Hospital, Fondazione Macchi, Varese, Italien. Resultaten är glädjande, eftersom medianöverlevnaden i intermediär-2 och högrisk myelofibros hittills varit nedslående, lägre än fyra år.

• På EHA-konferensen redovisades också resultat från en fas I/II-studie (NCT00509899) där man undersökte benmärgens morfologi och hur ruxolitinib påverkar den fibrotiska omvandlingen av benmärgen vid myelofibros. Biopsier togs vid studiens start samt efter 24 och 48 månaders behandling med ruxolitinib respektive konventionell behandling, BAT.

– Analyserna visade att benmärgsstatusen både vid 24 och 48 månader hade förbättrats eller stabiliserades i högre grad hos patienter i ruxolitinibgruppen än i BAT-gruppen, berättar **Hans Michael Kvasnicka**, professor vid Senckenberg Institute of Pathology, University of Frankfurt, Tyskland. Vid båda tidpunkterna hade benmärgsfibrosen försämrats signifikant mer i BAT-gruppen.

– Ruxolitinib tycks inte bara stabilisera utan även kunna förbättra benmärgsfibros så att normal vävnad återbildas, fortsätter Hans Michael Kva-



Francesco Passamonti från Varese i Italien gläds åt de uppmuntrande resultaten för ruxolitinib mot myelofibros. Treårsuppföljningen av COMFORT-II visar att ruxolitinib inte bara förbättrar livskvaliteten utan även förlänger överlevnaden.

”Läkemedlet ibrutinib har visat sig effektivt mot flera B-cells maligniteter, bland annat refraktär kronisk lymfatisk leukemi.”

snicka. Efter 48 månader hade benmärgsmorfologin förbättrats hos 22 procent av ruxolitinibpatienterna. Hos 56 procent av dem hade benmärgsförändringarna stabiliserats, medan resten fått en försämring. Resultaten tyder på att långtidsbehandling med ruxolitinib på ett betydelsefullt sätt kan bromsa benmärgsomvandlingen vid myelofibros. Någon liknande effekt sågs inte efter långtidsbehandling med BAT.

• En av ruxolitinibs huvudsakliga effekter anses vara att det minskar tumörcellernas produktion av cytokiner och därmed de inflammatoriska symtomen vid

myelofibros. I en studie användes en musmodell för primär myelofibros (MPLW515L) och kontrollmöss i syfte att försöka förstå hur JAK-hämmare påverkar cytokiner vid myeloproliferativa sjukdomar.

– Vi kartlade cytokinproduktionen från muterade maligna celler och från normala, icke-muterade, hematopoetiska celler hos musmodellerna, berättar **Ross Levine**, läkare vid Human Oncology & Pathogenesis Program, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, USA. Vi försökte fastställa vilka cellpopulationer som producerade onormala nivåer av cirkulerande cytokiner och om



Ross Levine, verksam vid Memorial Sloan Kettering Cancer Center i New York, förklarar att en av ruxolitinibs huvudsakliga effekter är att det minskar cytokinproduktionen både i tumörceller och i normala celler och därmed de inflammatoriska symtomen vid myelofibros.

hämning av JAK i tumörceller och normala celler krävs för att få en klinisk effekt.

– Våra resultat visar att överproduktionen av cytokiner i musmodellerna kommer både från tumörcellerna och från normala celler, fortsätter Ross Levine. JAK-hämmaren ruxolitinib minskar cytokinproduktionen från både muterade och icke-muterade celler, och detta är nödvändigt för att läkemedlet ska ha god effekt. Det tycks som om signalering mellan muterade och icke-muterade celler är ett viktigt kännetecken vid primär myelofibros, vilket ytterligare understryker att JAK-hämmare måste påverka cytokinproduktionen hos både maligna och normala celler för att ha klinisk effekt.

OBINUTUZUMAB OCH RITUXIMAB MOT KLL

- Många patienter med kronisk lymfatisk leukemi, KLL, är äldre och har även andra sjukdomar som gör att de inte kan få aggressiv standardbehandling. I en fas



Professor Graham Jackson, till höger, tar skådespelarna Debbie Manship och Christopher Webber till hjälp för att iscensätta en verklighet som berör allt fler världen över. Vad ska läkaren göra när patienten inte kan få den planerade bästa behandlingen? Patienten och hans fru blir mycket förvissade när det inte längre är möjligt att få det nya läkemedel som de blivit lovade och kräver att läkaren "ordnar fram det". Graham Jackson försöker förklara och trösta.

III-studie undersöktes effekterna av monoklonala CD20-antikroppar, antingen obinutuzumab (GA101) eller rituximab, som tillägg till den sedvanliga behandlingen med klorambucil. Studien (CLL11) är den hittills största som utvärderar tre olika behandlingar hos tidigare obehandlade KLL-patienter som också har andra sjukdomar. Patienternas medianålder var 73 år.

Hela 75,5 procent av de patienter som fick tillägg med obinutuzumab (238 patienter) svarade på behandlingen, och av dessa fick 22,2 procent komplett respons. Av de patienter som bara fick klorambucil (118 patienter) svarade 30,2 procent men ingen fick komplett respons. Den progressionsfria överlevnaden (median) var 23,0 månader i obinutuzumabgruppen mot 10,9 månader i klorambucilgruppen.

Även tillägg av den monoklonala antikroppen rituximab visade sig fördelaktigt jämfört med bara klorambucil. Bland de som även fick rituximab svarade 65,9 procent på behandlingen, och 8,3 procent av dessa fick komplett respons. Den progressionsfria överlevnaden (median) var i denna grupp 15,7 månader.

– Resultaten visar att tillägg av obinutuzumab eller rituximab till klorambucil kraftigt förbättrar responsen och förlänger överlevnaden hos äldre patienter med KLL, säger dr **Valentin Goede**, German CLL Study Group, Dept I of Internal Medicine, University Hospital Cologne, Tyskland. Säkerhetsprofilen för de båda kombinationerna var acceptabel och de flesta biverkningar var infusionsrelaterade. I fortsatta studier ska vi mer direkt jämföra vilken av dessa båda monoklonala CD20-antikroppar som har bäst effekt.

Obinutuzumab väntas bli godkänt i Europa under detta år.

UPPEHÅLL MED TK-HÄMMARE?

• Behandlingen av kronisk myeloid leukemi, KML, med tyrosinkinashämmare (TKI) blir allt effektivare. Flera studier har inletts i syfte att utröna om vissa patienter som uppnått djup och långvarig respons i princip är botade och kan avbryta läkemedelsbehandlingen utan risk för återfall.

Det har visat sig att patienter som får snabb respons och efter tre månaders behandling har BCR-ABL-transkriptnivå-



Valentin Goede, Köln, redogör för positiva resultat vid behandling av äldre patienter med kronisk lymfatisk leukemi: – Tillägg av obinutuzumab eller rituximab till klorambucil visar på kraftigt förbättrad respons och förlängd överlevnad, konstaterar han.

”Hur ska man som läkare agera när en patient av någon anledning inte kan få den planerade bästa behandlingen?”

er under 10 procent har signifikant förbättrad total överlevnad (OS) och progressionsfri överlevnad (PFS). Det gäller oavsett om det gynnsamma behandlingssvaret uppnåtts med imatinib eller med den andra generationens TKI, dasatinib eller nilotinib. Men enligt ett flertal studier är det en större andel patienter som med dasatinib och nilotinib uppnår snabb och djup respons, jämfört med imatinib.

– Det är av flera skäl önskvärt att kunna göra avbrott i behandlingen med

tyrosinkinashämmare, säger **Delphine Rea**, läkare vid Hospital Saint-Louis, Paris, Frankrike. Många patienter får biverkningar av läkemedlen som visserligen inte är allvarliga men ändå försämrar deras livskvalitet. Hos barn kan TKI ge tillväxthämning, och eftersom läkemedlen är teratogena kan de inte ges vid graviditet.

– Men samtidigt kan det vara riskfyllt att göra läkemedelsuppehåll, fortsätter Delphine Rea. Leukemiceller kan fortleva trots pågående TKI-behandling,



Delphine Rea, Paris, går systematiskt igenom pågående studier som rör behandlingsuppehåll med TKI vid kronisk myeloisk leukemi: – Av vad vi sett hittills är avbrott i behandlingen med TKI hos patienter med djup och långvarig molekyllär respons möjlig utan att riskera återfall på kort sikt, säger hon.

och att sluta ta läkemedlet kan då leda till återfall eller progress av sjukdomen. Det finns också farhågor för att leucemicellerna under ett uppehåll kan utveckla eller öka sin resistens mot det använda läkemedlet.

Delphine Rea redogjorde för flera mindre studier som påbörjats under de senaste åren där patienter med djup och långvarig respons fått sluta med TKI. De patienter som ingår i studierna har alla uppnått komplett molekyllär respons, CMR (det vill säga MR^{4.0} eller MR^{4.5}, då inte några BCR-ABL-transkript kan detekteras), och deras CMR ska ha varat i minst 12 respektive 24 månader.

– Ingen av de patienter som ingår i dessa studier och som alltså slutat med imatinib, nilotinib eller dasatinib har hittills fått återfall eller progress av sjukdomen till accelererad fas eller blastkris, kommenterar Delphine Rea. Man

har inte heller observerat någon förvärvad resistens mot den tidigare använda tyrosinkinashämmaren. Ett antal patienter har under uppehållet fått påvisbara BCR-ABL-transkript i blodet, men när läkemedlet då sattes in på nytt uppnådde samtliga återigen snabbt komplett molekyllär respons (MR^{4.0} eller MR^{4.5}).

– Hittills visar dessa studier att avbrott i behandlingen med TKI hos patienter med djup och långvarig molekyllär respons är möjlig utan att riskera återfall på kort sikt, summerar Delphine Rea. Men sådana uppehåll kräver strikt övervakning med täta kontroller och hög beredskap att återinsätta TKI-behandling och vi vet ännu alltför lite om de långsiktiga effekterna. Behandlingsavbrott med TKI måste därför fortfarande betraktas som en experimentell verksamhet och bör inte genomföras utanför kontrollerade kliniska studier.

STUDIER VID FYRA SVENSKA SJUKHUS

- Det pågår flera multinationella studier av behandlingsuppehåll med TKI. ENESTFreedom är en fas II-studie med KML-patienter som uppnått och bibehållit MR^{4.5} med nilotinib som första linjens behandling. I denna studie deltar bland annat svenska patienter från Karolinska universitetssjukhuset i Solna, Sahlgrenska universitetssjukhuset i Göteborg och Akademiska sjukhuset i Uppsala. Svensk prövningsledare är docent Leif Stenke, överläkare vid Hematologiskt centrum på Karolinska universitetssjukhuset i Solna.

- ENESTPath är en fas III-studie med KML-patienter som efter att ha bytt från imatinib till nilotinib har uppnått och bibehållit MR^{4.0}. Från Sverige deltar förutom Karolinska och Sahlgrenska universitetssjukhusen även Skånes universitetssjukhus, Lund. Svensk pröv-



Tricia Gardom från patientorganisationen UKCLL Support Association understryker vikten av att läkare inte ser patienten som ett "fall", utan som en hel människa.

ningsledare är professor Hans Waden-
vik, överläkare vid hematologisektionen
på Sahlgrenska universitetssjukhuset i
Göteborg.

DILEMMA VID AVBRUTEN BEHANDLING

• Hur ska man som läkare agera när en patient av någon anledning inte kan få den planerade bästa behandlingen? På ett symposium iscensatte professor **Graham Jackson** tillsammans med två professionella skådespelare detta dilemma. Enligt fallbeskrivningen hade patienten högrisk KLL och ingick i en brittisk studie som kombinerade ett nytt lovande läkemedel, en monoklonal antikropp, med sedvanlig behandling. Under behandlingsperioden måste studien plötsligt avbrytas på grund av att företaget inte längre kunde tillhandahålla det nya läkemedlet.

Patienten och hans fru kommer på återbesök till professor Graham Jackson och förväntar sig att, som planerat, få en

ny kur av det nya läkemedlet. De har tidigare fått information om att det här är hans bästa, ja kanske sista chans att kunna hålla sjukdomen i schack. När Graham Jackson berättar att studien har avbrutits och att läkemedlet med den monoklonala antikroppen inte längre finns tillgängligt blir de mycket besviken, upprörda och förtvivlade.

– Vi räknade ju med den här chansen, det är grymt att på det här sättet först ge hopp och sen stoppa behandlingen, säger patientens fru. Du som läkare och professor måste kunna göra något, du måste se till att han får läkemedlet.

– Jag kan inte förstå vad du säger och hur du kan göra så här mot mig, instämmer patienten. Jag litade ju på dig, men nu tar du ifrån mig allt hopp. Du måste

kunna prata med företaget och få dem att ändra sig så att jag får fortsätta behandlingen.

Professor Graham Jackson svarar att han redan har försökt men att han inte har någon möjlighet att påverka företaget. Han säger att han ska försöka hitta en lösning, till exempel om det är möjligt att patienten kan få läkemedlet utanför den kliniska studien, men att han inte kan lova något. Därefter följer en längre dialog, där patienten och hans fru fortsätter att ge uttryck för sin förtvivlan och uppgivenhet, medan Graham Jackson försöker trösta dem så gott han kan.

Efter skådespelarnas övertygande gestaltning diskuterade auditoriets läkare och representanter för patientorganisationer detta dilemma. Flera vittnade om att de hade upplevt liknande händelser. En hematolog från Rumänien berättade att brist på läkemedel inte precis är något ovanligt för honom.

– En gång hade jag en patient som skulle få vänta i sex månader på att få sitt läkemedel. Patienten blev så arg att han vände sig till rumänsk TV. Det hade faktiskt effekt, sen kom läkemedlet snabbare till marknaden, så det kan vara bra att bli arg ibland. När sådana här situationer uppstår kan vi använda vår ilska mot företag, regeringar och myndigheter, och om de är känsliga för negativ publicitet kan det ha effekt.

Tricia Gardom från patientorganisationen UKCLL Support Association, berättade att hon som KLL-patient varit i en liknande situation. Den läkare hon först träffade sade att hon inte kunde få den cytostatika hon borde behandlas med.

– Under 6–8 veckor fungerade min behandling inte alls, vilket till största delen berodde på att min läkare och jag inte kunde ha någon vettig kommunikation med varandra. Under en period avbröt jag också på eget bevåg min behandling, i någon sorts dum protest. Jag vill betona hur viktigt det är att man som patient får ett empatiskt bemötande av läkaren och att vi inte ses som "fall" utan som människor, understryker Tricia Gardom.

ANDERS NYSTRAND, LEG LÄKARE OCH FRILANSSKRIBENT

FOTO: BOSSE JOHANSSON



Nu går vi Ronden!



LC-RONDEN – En fallbaserad utbildning om lungcancerbehandling

LC-Ronden är en fallbaserad utbildning inom lungcancer. Den är framtagen av Roche i samarbete med specialister* inom lungcancer från alla onkologiska regioner i Sverige.

LC-Ronden ger en heltäckande bild av de diagnostiska metoder och behandlingar som är aktuella. Den strävar efter att ge deltagarna ökade färdigheter i att handlägga patienter med lungcancer på ett adekvat sätt och ger möjlighet att utbyta erfarenhet kollegor emellan.

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

Målet med utbildningen är att höja kompetensen genom kunskapsutbyte kollegor emellan.

Kursansvariga och ansvariga för kursinnehåll:

ÖL Kristina Lamberg, Lungkliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala, ÖL Anders Vikström, Lungkliniken, Universitetssjukhuset, Linköping, ÖL Ronny Öhman, Lungkliniken, Skånes Universitetssjukhus, Lund.

LC-Ronden bygger på den patientfallsutbildning Roche tidigare tillhandahållit. Materialet har **uppdaterats** och utbildningen är nu **mer interaktiv**.

Några kommentarer från föregående patientfallsutbildningar:

"Motsvarande kurs finns ej. Har klart plats som vidarutbildning."

"Oerhört lärorikt på många plan!"

"Jättebra kurs! Fortsätt!"

Utbildningen sker löpande under 2013.

För mer information kontakta Marie Fiaschi eller Jonas Edström på Roche antingen via e-post marie.fiaschi@roche.com, jonas.edstrom@roche.com eller telefon 08-726 12 00.

* ÖL Annelie Behndig, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå, ÖL Eva Brandén, Gävle Sjukhus, Gävle, ÖL Simon Ekman, Akademiska Sjukhuset, Uppsala, ÖL Hedda Haugen, Sahlgrenska sjukhuset, Göteborg, Docent, ÖL Mikael Johansson, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå, ÖL Magnus Kentsson, Länssjukhuset Ryhov, Jönköping, ÖL Gordana Kozlovacki, Akademiska Sjukhuset, Uppsala Överläkare Karl-Gustav Kölbeck, Karolinska Sjukhuset, Stockholm, ÖL Kristina Lamberg, Akademiska Sjukhuset, Uppsala, ÖL Anders Vikström, Universitetssjukhuset, Linköping, ÖL Ronny Öhman, Skånes Universitetssjukhus, Lund.

Benhälsa vid cancer är ett underskattat problem som nu uppmärksammas alltmer inom sjukvården. Nu har du som läkare och sjuksköterska möjlighet att delta i en terapiinriktad kurs*:

“BENHÄLSA VID CANCER”

Kursansvarig är Professor Östen Ljunggren, Uppsala.
Kursen möjliggörs genom ett ekonomiskt och administrativt stöd från Amgen AB.

Tid och datum: torsdagen den 7:e november till fredagen den 8:e november, 2013

Plats: Sigtunastiftelsen Hotell & Konferens i Sigtuna

Kursinnehåll:

- Benfysiologi
- Osteoporos vid cancerbehandling
- Skelettkomplikationer vid metastaserande cancer
- Medicinsk och kirurgisk behandling
- Strålbehandling och radiofarmaka vid skelettmetastaser
- Livskvalitet och smärtutvärdering
- Benhälsa vid bröst- och prostatacancer
- Patientfallsdiskussioner
- Grupparbete

Inom kort kommer inbjudan till denna terapiinriktade kurs att skickas till landstingens huvudmän.*

Lipus har granskat och godkänt denna kurs.
Fullständig kursbeskrivning finns på www.lipus.se
(Lipus-nr: 20130069).



www.amgen.se

AMGEN®

Oncology

*Arrangemanget sker i enlighet med avtalet mellan Läkemedelsindustriföreningen och landstingsförbundet. Enligt avtalet mellan Läkemedelsindustriföreningen och Landstingsförbundet ska deltagande i denna sammankomst godkännas av sjukvårdshuvudman.

Aloxi[®] (palonosetron) – nu även som kapsel¹

När man ger cytostatika oralt är det en fördel att även ge antiemetika oralt.

Nu finns Aloxi, kapsel 0.5 mg, tillgängligt och skall ges ungefär en (1) timme innan kemoterapien påbörjas¹

En engångsdos av Aloxi kapsel har jämförbar antiemetisk effekt med en engångsdos intravenös Aloxi och effekten varar upp till 5 dagar²



www.cancerillamaende.se

Referenser: 1. Aloxi produktresumé 2013-05. 2. Boccia et al Supportive Care Cancer 2013;21:1453-1460.

Aloxi (A04AA05) Injektionsvätska, lösning 250 µg, 5 ml injektionsflaska är indicerat för: profylax mot akut illamående och kräkningar i samband med högemetogen kemoterapi vid cancer och profylax mot illamående och kräkningar i samband med måttligt emetogen kemoterapi vid cancer. Dosering: 250 µg palonosetron ges som en enstaka intravenös bolusdos ungefär 30 minuter innan kemoterapien påbörjas. Injektionen av Aloxi skall ta 30 sekunder. Rx. EF.

Aloxi (A04AA05) Blisterförpackning innehållande en eller fem mjuka kapslar är indicerat för: profylax mot illamående och kräkningar i samband med måttligt emetogen kemoterapi vid cancer. Dosering: 500 µg palonosetron ges oralt ungefär 1 timme innan kemoterapien påbörjas. Rx. EF.

Uppdatering av produktresumén 2013-05. För fullständig information vid förskrivning se fass.se 009ALO-SE-2013

Aloxi[®]
palonosetron HCl soft capsules

sobi

Swedish Orphan Biovitrum AB
112 76 Stockholm
Telefon: 08 697 20 00
www.sobi.com

Ett genombrott för kvinnor med avancerad bröstcancer



Fördubblad PFS till mellan 8 och 11 månader¹

Det blev utfallet i studien BOLERO-2, där Afinitor i kombination med exemestan jämfördes med just exemestan och placebo.^{1,2} Behandlingen visade också signifikanta utfall i studiens alla fördefinierade subgrupper, vilket gör resultaten till något av det största som har hänt inom behandlingsområdet ER+/HER2– bröstcancer på 15 år.

Afinitor är den första godkända mTOR-hämmaren inom området – ett nytt inslag i behandlingsarsenalen, vid sidan av endokrin terapi och cytostatika. Afinitor har en väl dokumenterad säkerhetsprofil och möjliggör mer värdefull tid att dela med nära och kära, utan att livskvaliteten påverkas negativt av behandlingen.

AFINITOR[®]
(everolimus) tabletter

Afinitor är subventionerat och ingår i Läkemedelsförmånen

R F ATC kod: L01XE10. Indikationer: *Hormonreceptorpositiv avancerad bröstcancer.* Afinitor är indicerat för behandling av hormonreceptorpositiv och HER2/neu-negativ avancerad bröstcancer hos postmenopausala kvinnor utan symtomatisk visceral sjukdom i kombination med exemestan i samband med recidiv eller sjukdomsprogress efter tidigare behandling med en icke-steroid aromatashämmare; *Neuroendokrina tumörer med ursprung från pankreas.* Afinitor är indicerat för behandling av inoperabel eller metastaserande, väl eller måttligt differentierade, neuroendokrina tumörer med ursprung från pankreas hos vuxna med progredierad sjukdom; *Njurcellscancer.* Afinitor är indicerat för behandling av patienter med avancerad njurcellscancer, där sjukdomen har progredierat under eller efter behandling med VEGF-hämmare. Beredning: Tablett 5 och 10 mg. Kontraindikationer: Överkänslighet mot rapamycinderivat. Graviditet. Varningar och försiktighet: Afinitor har immunosuppressiva egenskaper. Afinitor skall ej ges vid gravt nedsatt leverfunktion eller vid samtidig behandling med levande vaccin. Hos patienter med galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption bör Afinitor undvikas. Försiktighet bör iaktas före och efter kirurgiskt ingrepp p.g.a. försämrad sårhäkning. Afinitor kan påverka njurfunktionen. För ytterligare information beträffande: pris, dosering, varningar, försiktighet, biverkningar och hantering, se www.fass.se. Senaste översyn av Produktresumé: 2012-12-18.

Referens: 1. Piccart M et al. ASCO 2012, Abstract 559 (poster). 2. Baselga J et al. NEJM 2012; 366: 520–529.