

Onkologi

i sverige •

den oberoende
tidningen för
svensk cancervård

**Kan cellfusion förklara
metastasering?**

**Givande uppdatering
av HER-2 läget**

**Cancerläkemedel
med nya verknings-
mekanismer**

**Irinotekan vid
småcellig lungcancer**

FÖR PATIENTER SOM BEHANDLAS MED KEMOTERAPI

Neulasta®

minskar incidensen
av febril neutropeni
effektivare
än dagligt G-CSF¹
–med **EN** injektion per
kemoterapicykel²

Neulasta® (pegfilgrastim) R. **Indikation:** Reduktion av durationen av neutropeni och incidensen febril neutropeni hos patienter som behandlas med cytotoxisk kemoterapi för malignitet (med undantag för kronisk myeloisk leukemi och myelodysplasi).

Dosering: En dos av 6 mg (en förfylld spruta) Neulasta rekommenderas för varje kemoterapicykel, administrerad som en subkutan injektion cirka 24 timmar efter behandlingen med cytotoxisk kemoterapi. För fullständig information vid förskrivning, produktresumé (Amgen 04/2008) och aktuella priser, se www.FASS.se och www.lfn.se



Optimal protection

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

2 Produktresumé Neulasta, Amgen 04/2008, www.fass.se

AMGEN
Oncology

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



Sol, ESMO och en reseberättelse från Florens

I skrivande stund visar sig september från sin bästa sida när jag tittar ut genom fönstret i hamnen i Gustavsberg. Klarblå himmel, vindstilla och 18 grader varmt. Känns skönt efter den grå månad som passerat.

I detta nummer kan ni bland annat läsa en intervju som vi gjorde i samband med ESMO-kongressen (European society for medical oncology) i Stockholm i mitten av september. Vi fick ett exklusivt möte med dr David Miles från Mount Vernon Cancer Centre i Storbritannien. David Miles var samordnare för AVADO-studien som undersökte angiogeneshämning som komplement till cytostatika vid metastaserad bröstcancer.

Vi har även med en rapport om cancerläkemedel med nya verkningsmekanismer som presenterades på ESMO. Till exempel läkemedel som PI3-kinashämmare och mTOR-hämmare och två andra nya kategorier av läkemedel som aktiverar "dödsreceptorer" eller förhindrar aktivering av osteoklaster och därigenom motverkar växt av vissa typer av benmetastaser.

Ni får också ta del av en reseberättelse från Florens av Susann Plate, kirurg från Arvika. Hon besökte under en månad diagnoscenter, privat och allmän bröstklínik och ett hospis med öppen- och slutenvårdsverksamhet.

Intressant läsning hoppas jag.

Jag vill även passa på att rikta ett stort tack till Mef Nilbert som lämnar vårt redaktionsråd där hon varit med sedan vi lanserade Onkologi i Sverige för tre år sedan. Mef tjänstgör sedan en tid i Köpenhamn och har lovat att även i fortsättningen bidra med idéer till det redaktionella innehållet vilket vi är glada för.

Slutligen ett par tips om OiS hemsida. På www.onkologiisverige.se kan ni som inte besökte ESMO ladda hem alla 940 abstrakt från kongressen. Där kan ni också anmäla er för att få vårt nyhetsmejl. Det är en sammanställning av de senaste nyheterna inom cancerområdet som vi sänder ut kostnadsfritt.

Trevlig höst!

Patrik Gustavsson
ansvarig utgivare

redaktionsråd



Bo Lennernäs
Överläkare, Docent
Jubileumskliniken
Sahlgrenska
Universitetssjukhuset



Sören Lehmann
Bitr. Överläkare
Hematologiskt Centrum
Karolinska Universitets-
sjukhuset, Huddinge



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



Pär Stattin
Överläkare, Docent
Urologiska kliniken
Norrlands Universitetssjukhus



Elisabet Lidbrink
Överläkare,
Radiumhemmet
Karolinska Universitets-
sjukhuset



Sverre Sörenson
Överläkare, Docent
Medicinkliniken
Ryhov, Jönköping

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

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



Onkologi i Sverige är TS-kontrollerad

Avastin

Gör första linjen längre



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

AVASTIN[®]
bevacizumab
Turn down angiogenesis

Avastin[®] (bevacizumab) (L01XC07, R, EF) är en monoklonal antikropp mot VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor). Produktresumé uppdaterad 2008-02-26.

***Indikationer:** I kombination med fluoropyrimidin-baserad kemoterapi är indicerat för behandling av patienter med metastaserad kolorektalcancer. I kombination med paklitaxel som första linjens behandling av patienter med metastaserad bröstcancer. I tillägg till platinabaserad kemoterapi, är indicerat som första linjens behandling av patienter med icke-reseceerbar avancerad, metastaserad eller reciderad icke-småcellig lungcancer undantaget histologi som domineras av skivepitelcancer. I kombination med interferon alfa-2a som första linjens behandling av patienter med avancerad och/eller metastaserad njurcellscancer. **Beredningsform och förpackningar:** Koncentrat till infusionsvätska, lösning 25 mg/ml, 4 ml och 16 ml. **Dosering:** 5, 7,5, 10 eller 15 mg/kg kroppsvikt givet som en intravenös infusion varannan eller var tredje vecka beroende på indikation. Behandling pågår till progression av den underliggande sjukdomen eller oacceptabel toxicitet. **Varningar och försiktighet:** GI- perforationer, fistlar, sår läkningskomplikationer, hypertension, proteinuri, tromboemboli, blödningar, lungblödning/hemoptys. Avastin är kontraindicerat vid CNS-metastaser och graviditet. För aktuellt pris och ytterligare information: www.fass.se.

14

18

34

50

66

28

Forskning

Nya Prognostiska markörer
för serös äggstockscancer **14**
Karolina Partheen

Kan cellfusion förklara
metastasering? **18**
*Joar Svanvik, Ivan Shabo, Xiao-Feng
Sun, Olle Stål och Hans Olsson*

Epigenetik och cancer **60**
Tomas Ekström

Lungcancer

Terapeutisk bronkoskopi
vid cancersjukdom **22**
Gerdt Riise

Irinotekan vi småcellig
lungcancer **46**
Sverre Sörenson

Bröstcancer

Svenska HER 2-analysgrup-
pen: Förbättrar kvaliteten
på behandlingsprediktiva
analyser **28**
Hans Olsson

Angiogeneshämning
effektivt komplement mot
metastaserad bröstcancer **42**
*Anders Nystrand och
Cecilia Nystrand*

Givande uppdatering av
HER2-läget **72**
Lotta Lundgren

Kliniken i fokus

Bröstcancervård i Florens:
Så likt men ändå så annor-
lunda **34**
Susann Plate

Palliativ vård

När ska patienten få dö? **50**
Mia Svantesson

Hjärntumör

Hjärntumördagarna 08:
Patientperspektiv på
hjärntumörvården **56**
Thomas Asklund

Kongressreferat

ESMO 2008
Cancerläkemedel med nya
verkningsmekanismer **66**
Arne Östman

Ledare **3**

Redaktionsråd **4**

Notiser & Pressklipp **8**

NYTT LÄKEMEDEL!

TORISEL - Första och enda
(temsirolimus)
**mTOR hämmaren vid
avancerad njurcancer***

Det enda godkända läkemedlet som bevisat förlänger total medianöverlevnad, jämfört med interferon alfa, hos patienter med avancerad njurcancer.¹⁻²

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

REF Indikationer: * Första linjens behandling av patienter med avancerad njurcellscancer som har minst tre av sex prognostiska riskfaktorer. 25 mg/ml koncentrat och spädningsvätska till infusionsvätska, lösning. För ytterligare information beträffande pris, dosering, kontraindikationer, varningar och försiktighet, biverkningar, se: www.fass.se.

WYETH AB · Box 1822 · SE-171 24 Solna · 08-470 32 00 · www.wyeth.se

 **TORISEL™**
(temsirolimus) injection



Camilla Sjögren

Fernströms pris till Camilla Sjögren

Eric K Fernströms pris 2008, som delas ut av Karolinska institutet, går till forskaren Camilla Sjögren. Hon får priset för sin upptäckt att det finns en koppling mellan DNA-skador och kromosomsegregation vid celledelning. Upptäckten öppnar helt nya perspektiv för förståelsen av hur cancer kan uppstå och i förlängningen möjligen undvikas.

Bristol-Myers Squibb satsar på onkologi

BMS har nyligen skickat in en ansökan om marknadsgodkännande av ixabepilon mot metastaserad bröstcancer till den europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA). Företaget har även en substans, ipilimumab, mot metastaserad malignt melanom i sin sena pipeline. (Källa: BMS)

Det nya bröstcancerläkemedlet Tyverb nekas subvention

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV (tidigare Läke-medelsförmånsnämnden) har den 15 september 2008 avslagit GlaxoSmithKlines ansökan om att ta med Tyverb (lapatinib) i läkemedelsförmånssystemet. Tyverb är enligt GSK:s ansökan och Landstingens förmånsgrupp kostnadsbesparande jämfört med klinisk praxis. GSK kommer att sälja produkten utanför läkemedelsförmånssystemet. (Källa: GSK)

Njurcancerbehandling förlänger liv och är kostnadseffektiv

Nya internationella studieresultat som presenterades vid ESMO-kongressen i Stockholm uppskattar att Sutent (sunitinib malat) är en kostnadseffektiv behandling vid spridd njurcancer. Utvärderingen bygger på en indirekt jämförelse av kostnadseffektiviteten för Sutent som första linjens behandling, jämfört med behandlingsalternativen sorafenib, temsirolimus, och kombinationsbehandlingen bevacizumab och interferon-alfa. (Källa: Pfizer)

Herceptin förlänger överlevnaden vid spridd HER2-positiv bröstcancer

En europeisk studie (GBG-26) visar att kvinnor med spridd HER2-positiv bröstcancer har fortsatt nytta av antikroppen Herceptin även när tidigare behandling slutat fungera. Tidigare teorier och praxis har nu bevisats i en randomiserad studie – fortsatt behandling med Herceptin i kombination med cytostatika, även när sjukdomen fortskrider, bromsar sjukdomsutvecklingen med över två och en halv månad. En av de dominerande mekanismerna bakom effekten är troligtvis en aktivering av kroppens eget immunförsvar. Hos hela 48 procent av kvinnorna krympte tumören. (Källa: Roche)



Kraftfull precision

Potent hämmare av BCR-ABL¹

Hos patienter i kronisk fas som utvecklat resistens eller intolerans mot imatinib, uppnådde så många som 70 % komplett hematologiskt svar efter 11 månaders behandling med Tasigna. 49 % erhöll ett betydande cytogenetiskt svar och effekt sågs redan efter 2,8 månaders behandling (mediantid).¹ Tasigna ges till patienter med Ph+ KML i kronisk eller accelererad fas som utvecklat resistens eller intolerans mot imatinib. Tasigna är en potent hämmare av BCR-ABL och binds med hög affinitet till ATP-bindningsstället.¹

Tasigna är indicerat för behandling av vuxna med Philadelphiakromosompositiv kronisk myeloisk leukemi (KML) i kronisk och accelererad fas, med resistens eller intolerans mot tidigare behandling där imatinib ingått. **Varningar och försiktighet:** Tasigna skall användas med försiktighet till patienter som har eller löper signifikant risk att utveckla QTc-förlängning. **Dosering:** Rekommenderad dos av Tasigna är 400 mg två gånger dagligen med cirka 12 timmars mellanrum. Mat skall inte intas under 2 timmar närmast före och minst en timme efter dosintag. Kapsel 200 mg, 112 styck blister. Produktresumén uppdaterad 2007-11-19. Rx. 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

¹ Tasigna produktresumé 2007

 **Tasigna**[®]
(nilotinib)

Underhållsbehandling vid metastaserande bröstcancer förlänger överlevnaden

En ny typ av underhållsbehandling med Caelyx förlänger överlevnaden för kvinnor med metastaserande bröstcancer med tre månader. Detta visar uppföljningen av en fas III-studie som presenterades på ESMO i Stockholm. Resultaten visar att tiden till nytt återfall ökar signifikant, från 10,2 månader för patienter i observationsgruppen till 13,2 månader för de patienter som behandlats med Caelyx. Efter 12 månader var 81 procent vid liv i behandlingsgruppen med Caelyx jämfört med 66 procent i kontrollgruppen.

(Källa: Schering-Plough)



Iressa visar bättre effekt än kemoterapi vid lungcancer

Nya data som presenterades på ESMO i september visar att målet för det primära effektmåttet i studien IPASS (Iressa Pan-Asia Study) överträffades. Studien visar att Iressa gav längre sjukdomsfri överlevnad än intravenös kemoterapi (HR 0,74, 95 procent CI 0,65–0,85, $p < 0.0001$) i hela gruppen av kliniskt utvalda patienter med framskriden icke-småcellig lungcancer. (Källa: AstraZeneca)

Zometa som tillägg ger extra skydd mot återfall

Resultat från tre studier, presenterade på ESMO, visar på ett nytt potentiellt användningsområde för Zometa (zoledronsyra) – som extra skyddande behandling mot återfall vid bröstcancer. (Källa: Novartis)

Betydande förlängning av överlevnad i äggstockscancer med Yondelis

En statistiskt signifikant och kliniskt meningsfull förlängning av den progressionsfria överlevnaden (PFS) uppnåddes med Yondelis (trabectedin) i kombination med Caelyx (peglyerat liposomalt doxorubicin) jämfört med enbart Caelyx i den pivotala studien OVA-301. Resultaten uppnår de av myndigheterna definierade målen för studien.

Studien presenterades på Presidential symposium under ESMO-kongressen. Företaget PharmaMars registreringsansökan till EMEA är beräknad till sista kvartalet 2008. Beslut från registreringsmyndigheterna om godkännande av Yondelis vid behandling av recidiverande äggstockscancer kan ske under 2009. (Källa: Swedish Orphan)

Förlängd överlevnad vid skivepitelcancer i huvud och hals

Data som publicerades 11 september i New England Journal of Medicine visar att Erbitux (cetuximab) signifikant förlänger den totala överlevnaden i kombination med standardkemoterapi vid första linjens behandling av recidiverande och/eller metastaserande skivepitelcancer i huvud och hals (SCCHN). (Källa: MerckSerono)

Kvinnor deltar olika i mammografiscreening

Kvinnors deltagande i mammografi varierar betydligt över landet. I vissa områden är det nära 30 procent av kvinnorna som inte går när de blir kallade. I andra områden deltar nästan alla kvinnor i mammografi. Det framgår av en pågående undersökning från Cancerfonden, som också visar att landstingen gör få insatser för att fler kvinnor ska komma till mammografien. Värmlands och Kalmar län har områden med lågt deltagande. Västerbotten, Skåne och Jämtland har områden med mycket högt deltagande. (Källa: Cancerfonden)

Känslighet för cellgifter påverkar behandlingen

Bättre kunskap om hur barn reagerar på cellgifter ökar möjligheterna att skräddarsy behandlingen mot cancer. Barnläkaren Josefine Palle har visat att det går att få viktig information om hur en patient kommer att svara på behandling med cellgifter - cytostatika - genom att studera patienters känslighet för cellgifter och hur läkemedlen omsätts i kroppen. Hon har bland annat konstaterat att barn med Downs syndrom är extra känsliga för cellgifter. Josefine Palle har i sin avhandling studerat behandlingen av en särskild variant av leukemi hos barn, akut myeloisk leukemi, AML. (Källa: Uppsala Universitet)



TID ÄR EN GÅVA

Hög andel GIST-patienter uppnår behandlingssvar

- Efter 31 månaders behandling med Glivec uppvisade 83 % av GIST-patienterna i studiegruppen klinisk nytta – 67 % partiella och kompletta behandlingssvar plus 16 % stabil sjukdom.¹
- Medianöverlevnad i studiepopulationen var 58 månader.²

Uthållighet är en dygd

- Var inte för snabb med att klassificera ett uteblivet *snabbt* behandlingssvar som resistens.
 - Mediantid till behandlingssvar var 13 veckor.¹
 - Tiden till optimalt behandlingssvar varierar – det kan ta upp till ett år.³

Glivec® (imatinib) är en protein-tyrosinkinashämmare. Glivec är indicerat för behandling av: • vuxna och barn med nydiagnostiserad Philadelphia-kromosom- (bcr-abl)-positiv (Ph+) kronisk myeloisk leukemi (KML), för vilka benmärgstransplantation inte är en förstahandsbehandling • vuxna och barn med (Ph+)-KML i kronisk fas efter terapivikt med interferon alfa-behandling, eller i accelererad fas eller blastkris • vuxna patienter med nyligen diagnostiserad Philadelphia-kromosom-positiv akut lymfoblastisk leukemi (Ph+ ALL) tillsammans med kemoterapi • vuxna patienter med recidiverande eller refraktär Ph+ ALL som monoterapi • vuxna patienter med myelodysplastiska/myeloproliferativa sjukdomar (MDS/MPD) förenat med rearrangemang av platelet-derived growth factor receptor (PDGFR)-genen • vuxna patienter med avancerat hypereosinofilt syndrom (HES) och/eller kronisk eosinofil leukemi (CEL) med FIP1L1-PDGFR-rearrangemang. Effekten av Glivec på utfallet av benmärgstransplantation har inte undersökts. Glivec är också indicerat för behandling av: • vuxna patienter med Kit (CD 117)-positiva, icke-resecerbara och/eller metastaserande, maligna gastrointestinala stromacellstumörer (GIST) • vuxna patienter med icke-resecerbara dermatofibrosarkoma protuberans (DFSP) • vuxna patienter med återkommande och/eller metastaserande DFSP som är olämpliga att operera. Hos vuxna och barn baseras effekten av Glivec på det sammantagna hematologiska och cytogenetiska svaret och progressionsfri överlevnad vid KML, på hematologiskt och cytogenetiskt respons vid Ph+ ALL, MDS/MPD, på hematologisk respons vid HES/CEL och på objektiv tumörrespons hos vuxna patienter vid GIST och DFSP. Erfarenheten av Glivec hos patienter med MDS/MPD förenat med rearrangemang PDGFR-genen är mycket begränsad. Förutom vid nyligen diagnostiserad KML i kronisk fas finns det inga kontrollerade studier som visar på en klinisk nytta eller ökad överlevnad för dessa sjukdomar. Senaste översyn av produktresumé: 2007-04-13. Glivec finns i styrkorna 100 mg och 400 mg, båda är receptbelagda. Glivec 100 mg förpackas om 60 tabletter (pris 11 753 kr) och Glivec 400 mg förpackas om 30 tabletter (pris 23 339 kr). Prisuppgifterna är hämtade 3 december 2007. Samtliga läkemedelsförpackningar är subventionerade. ATC-kod L01XE01. För mer information och senaste prisuppgift se www.fass.se.

1. Glivec SPC, 2007.

2. Blanke CD et al. J Clin Oncol 2008;26:620-25.

3. Verweij J et al. Lancet 2004;364:1127-1134.





Svårast att lämna ett återfallsbesked anser svenska bröstcancerloger

Ätta av tio svenska bröstcancerloger anser att de har en stressig arbetssituation. Närmare hälften upplever dessutom en stark psykosocial stress. En majoritet upplever att den allra svåraste arbetssituationen är att berätta för en kvinna att hon drabbats av återfall i bröstcancer. Många cancerloger hämtar stöd för svåra patientsamtal hos någon av sina kolleger, men var femte bröstcancerloger får inget stöd alls i arbetet med att lämna svåra besked till sina patienter. Det visar en ny Synovate-studie som besvarats av svenska bröstcancerloger. (Källa: AstraZeneca)

**Gratis
Cancernyheter
veckovis!**

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

Onkologi i sverige

Genmäle

Senaste numret av Onkologi i Sverige innehöll en översiktsartikel om magsäckscancer med personliga reflektioner av doktor Peter Gunven. Jag vill med dessa rader förtydliga de behandlingsriktlinjer som gäller på Onkologikliniken Karolinska sedan hösten 2005. Perioperativ, adjuvant cytostatika enligt MAGIC-studiens upplägg 1 övervägs till patienter med resektabel magsäckscancer, då denna studie påvisat en 13% överlevnadsvinst vid 5 år med denna terapi jämfört med enbart kirurgi (n=503). Studiens resultat har vidare bekräftats i den franska FFCD9703-studien (n=224) (14% överlevnadsvinst vid 5 år för cisplatinbaserad perioperativ cytostatika jämfört med enbart operation) 2. Också övriga regioner i Sverige har liknande behandlingsrekommendationer. Globalt sett, så avslutas nu den sista adjuvantstudien som inkluderar en kirurgi enbart arm (den Koreanska Classic-studien; n=1024). Varken i Asien, Europa eller Nordamerika så skulle en ny adjuvantstudie med en kirurgi enbart arm kunna startas av etiska skäl, då bevisen för tilläggsnyttan med adjuvantterapi anses bebyggande.

Självfallet måste vi försöka att bota ännu fler av våra patienter med nydiagnosticerad magsäckscancer. I Sverige deltar därför flertalet regionsjukhus i den Holländska CRITICS-studien, där tilläggsvärdet av postoperativ radiokemoterapi av amerikansk typ 3 till preoperativ cytostatika enligt MAGIC-konceptet 1 testas. Hittills har 10% av studiepatienterna rekryterats i denna studie.

Förbättringar för våra patienter kan också uppnås via nationellt kvalitetsarbete inom ramen för register. Det av landets idag aktiva övre GI-kirurger inrättade NREV (Nationellt Register för Esofagus- och Ventrikelcancer) kommer med stor sannolikhet leda till förbättrat pre-, per- och postoperativt omhändertagande med gynnsamma effekter både på kort- och långtidsöverlevnaden i sjukdomen. Speciellt roligt är att arbetet i NREV bedrivits med multidisciplinärt fokus på sjukdomens behandling.

Sålunda har vi nått gryningen för förbättrat omhändertagande av våra patienter som insjuknar i magsäckscancer och via fortsatt gott multidisciplinärt samarbete, nationellt och internationellt, har vi stor chans att nå ännu längre i våra strävanden att bota än fler.

Pehr Lind

Docent KI

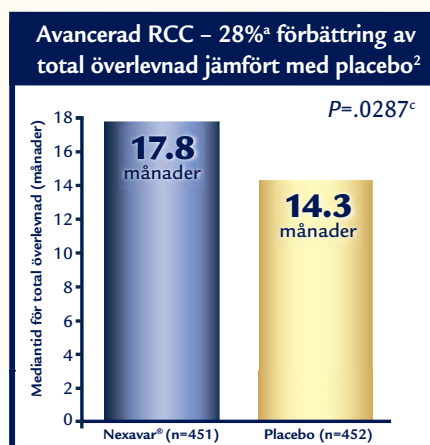
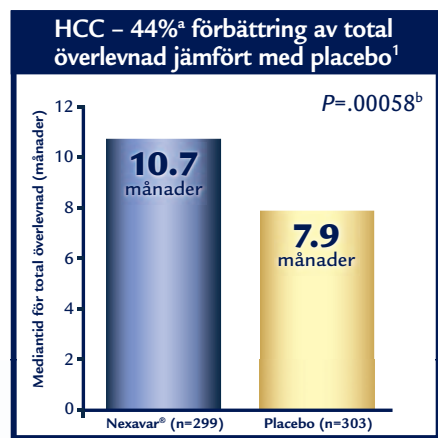
Nationell huvudprövare CRITICS-studien

1. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al: Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. N Engl J Med 355:11-20, 2006

2. Samalin E, Ychou M: Neoadjuvant treatment in upper gastrointestinal adenocarcinomas: new paradigms from old concepts? Curr Opin Oncol 19:384-9, 2007

3. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al: Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. N Engl J Med 345:725-30, 2001

Dokumenterad effekt på två svårbehandlade tumörer: HCC och avancerad RCC



^a Formel: $(1,0/HR - 1) \times 100\%$

^b Statistiskt signifikant: O'Brien-Flemings gräns för statistisk signifikans var $P = 0,0077$

^c Statistiskt signifikant: O'Brien-Flemings gräns för statistisk signifikans $\alpha = 0,037$. Förplanerad placebokontrollerad analys

Nexavar® (sorafenib). R_x. Filmdragerad tablett 200 mg. L01XE05. **Indikationer:** Levercellscancer. Nexavar är indicerat för behandling av patienter med levercellscancer. 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. **Kontraindikation:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. Graviditet och amning. För övrig information, inklusive varningar och pris, se www.fass.se

Materialet granskade oktober 2007.

Referenser: 1. Llovet JM et al. Sorafenib i Advanced Hepatocellular Carcinoma. N Engl J Med 2008;359:378-90. 2. Bukowski RM, et al. Presentation at ASCO Ann Meet 2007, Chicago, IL. (Abstr 5023) www.asco.org. Accessed April 15, 2008.

www.lakemedelsverket.se



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Bayer AB, Box 606 169 26 Solna. Tel: 08-580 223 00, fax 08-580 223 01.
www.bayerscheringpharma.se

Nexavar®
(sorafenib) tabletter

NYA PROGNOTISKA MARKÖRER FÖR SERÖS ÄGGSTOCKSCANCER

”En av våra mest intressanta upptäckter gjorde vi med hjälp av en klusteranalys, som identifierade en profil som verkar kunna urskilja en särskild grupp av patienter där alla överlever.”

Aggstockscancer är den fjortonde vanligaste cancerformen i Sverige. Men även om få personer drabbas av sjukdomen, så är det den femte vanligaste orsaken till att kvinnor dör av cancer i vårt land. En bidragande orsak till den höga dödligheten är att tumörerna identifieras i ett sent skede, vanligtvis i stadium III.

Patienter med avancerad äggstockscancer svarar väldigt olika på den standardbehandling som ges. De prognostiska faktorer som styr valet av behandling i dag är framförallt stadium, resttumör efter primärkirurgi och differentieringsgrad. Av dessa faktorer är det de två förstnämnda som har störst betydelse för bedömning av långt framskridna tumörer, de i stadium III och IV. De prognostiska faktorerna är dock inte tillräckliga då patienter med liknande prognos kan ha olika sjukdomsförlopp.

Vad som orsakar skillnaden är i dag inte helt klarlagt, men en bakomliggande faktor kan vara att tumörerna har olika biologiska egenskaper. Denna hypotes låg till grund för min avhandling som genomförts i samarbete med György Horvath och Karin Sundfeldt som handledare, samt doktoranderna Kristina Levan och Lovisa Österberg, Sahlgrenska Akademien, Göteborgs universitet.

I vår studie använde vi oss av serös äggstockscancer stadium III, vilket är den vanligast förekommande tumörtyper av äggstockscancer. Användandet av en grupp med så pass inbördes snarlika tumörer som serös äggstockscancer underlättar analyser i förhållande till överlevnad, då de biologiska skillnader man förhoppningsvis finner påverkas mindre av andra faktorer, som tumörens storlek och spridning.

Cancer orsakas av förändringar i gener som i huvudsak reglerar celltillväxten. Beroende på vilka gener som är förändrade kan tumörer som kommer från samma celltyp och som liknar varandra ändå ha olika egenskaper, som påverkar till exempel tumörens aggressivitet eller förmåga att metastasera.

ÖVERLEVANDEPROFIL URSKILJDE SIG

I avhandlingsarbetet har jag använt mig av två screeningmetoder, en för att ringa in de kromosomala regioner som förändras i tumörerna och en för att studera genuttrycket i tumörerna.

Patienter med äggstockscancer kan ha olika sjukdomsförlopp. Vad som orsakar denna skillnad är inte känt. Biologen **Karolina Partheen** har i sin avhandling visat att det finns biologiska skillnader mellan tumörer som i dag klassificeras lika. Det finns en möjlighet att dessa skillnader skulle kunna användas som biomarkörer för att kunna ställa en mer korrekt prognos för patienterna, skriver hon.

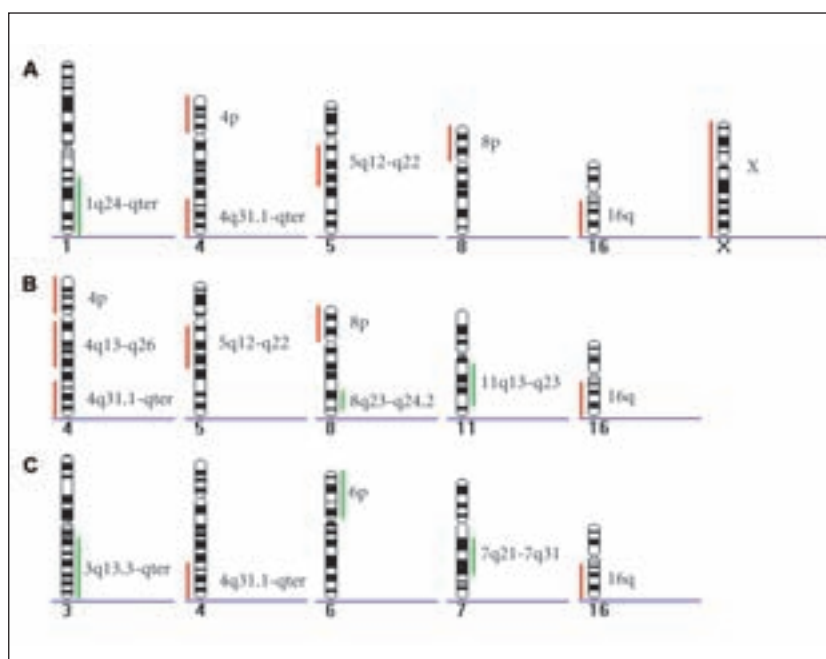
Först har tumörer analyserats med CGH (comparative genomic hybridization) vilket är en cytogenetisk screeningsmetod som används för att jämföra antalet kopior av olika DNA-sekvenser¹. Tumörernas förändringar studerades i relation till de kliniska faktorerna överlevnad (överlevt eller avlidit i cancer), substadium (IIIa+b eller IIIc) och kirurgi (radikal eller icke radikal operation). Våra resultat visar att det finns skillnader inom dessa tre grupper, där de tumörer som representerar sämre kliniska faktorer har signifikant fler kromosomala förändringar i specifika regioner (figur 1).

En expressionsarray bestående av 27 000 olika sekvenser användes därefter för att jämföra mängden mRNA

mellan tumörerna². En av våra mest intressanta upptäckter gjorde vi med hjälp av en klusteranalys, som identifierade en profil som verkar kunna urskilja en särskild grupp av patienter där alla överlever (figur 2). Hela 60 procent av alla tumörer från patienter som överlevt hamnade i denna grupp. Förhoppningen är att i framtiden kunna förbättra och förfinna denna profil för att kunna använda den till att ställa en bättre prognos och även kunna styra patienternas behandling.

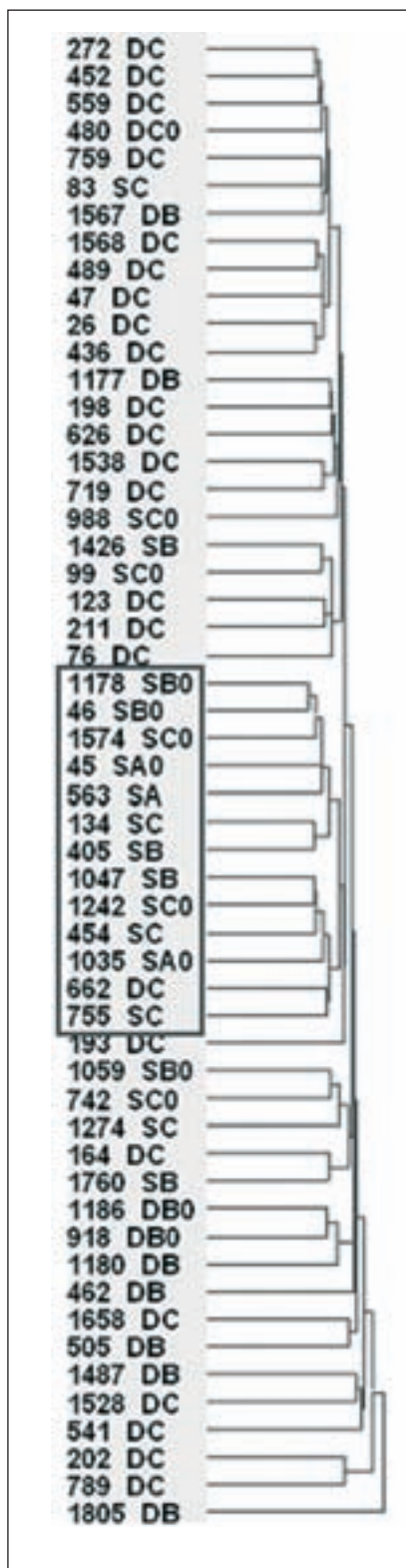
Genexpressionen jämfördes därefter inom de olika grupperna för att finna specifika gener som är upp- eller nedreglerade. För grupperna substadium och kirurgi påvisades ingen skillnad sinsemellan, men för överlevnad finns det ge-

KROMOSOMALA FÖRÄNDRINGAR MELLAN URVALSGRUPPER



Figur 1. Bilden visar signifikanta förändringar av kromosomerna i tumörer som representerar sämre kliniska faktorer med avseende på A) överlevnad (de som avlidit i cancer) B) kirurgi (icke radikal operation) och C) substadium (IIIc). Grönt streck till höger symboliserar ett tillskott och rött streck till vänster en förlust av kromosomregioner

KLUSTERANALYS SOM IDENTIFIERAT EN GRUPP ÖVERLEVANDE



Figur 2. Fyrkanten i dendrogrammet ringar in den grupp av överlevande patienter som har en gemensam genuttrycksprofil. Tumörerna är namngivna efter nummer, överlevnad (S = överlevande och D= avliden), stadium (A = IIIa, B = IIIb, C = IIIc) och kirurgi (0 = radikalt opererad).

ner vars expression skiljer sig signifikant mellan tumörer från patienter som överlevt eller avlidit. Ett urval av sju gener analyserades vidare och fyra av dessa, CAPG, CLU, ITGB3 och PRAME uttrycktes olika mellan de som överlevde och de avlidna³.

Även studier på motsvarande proteiner gav en signifikant skillnad, vilket kan betyda att dessa proteins funktion är involverade i tumörutvecklingen³. CLU och ITGB3 uttrycktes mer bland överlevande patienter och CAPG och PRAME mer i tumörer från patienter som avlidit. Proteinernas funktion i cellerna är kända till olika grad, men har alla en koppling till regleringen av celltillväxten (se tabell).

Ett av våra mål från början var också att jämföra resultaten från de båda screeningmetoderna. Vår tanke var att regioner med kromosomala förändringar skulle kunna kopplas till gener som är mer eller mindre uttryckta i någon av grupperna. Det visade sig dock att överlappet mellan genernas lokalisering på kromosomerna och dess uttryck inte korrelerade med varandra. Det var bara en gen, CLU på kromosom 8p, som är mer deleterad i tumörer från avlidna och som är mer uttryckt bland överlevande. Troligtvis regleras genuttrycket på andra sätt än via antalet genkopior i denna typ av tumörer.

Sammantaget visar resultaten från studierna på att det finns biologiska skillnader mellan tumörer som i dag klassificeras lika. Det finns en möjlighet att dessa skillnader skulle kunna användas som biomarkörer för att kunna ställa en mer korrekt prognos för patienterna. Detta är av stort värde då sjukdomen står för de flesta dödsfall inom gynekologisk onkologi.

REFERENSER

1. Partheen K., Levan K., Osterberg L., Helou K., Horvath G. Analysis of cytogenetic alterations in stage III serous ovarian adenocarcinoma reveals a heterogeneous group regarding survival, surgical outcome, and sub-stage. *Genes Chromosomes Cancer* 2004, 40(4):342-348.
2. Partheen K., Levan K., Osterberg L., Horvath G. Expression analysis of stage III serous ovarian adenocarcinoma distinguishes a sub-group of survivors. *Eur J Cancer* 2006, 42(16):2846-2854.
3. Partheen K., Levan K., Osterberg L., Sundfeldt, K., Horvath G., Four potential biomarkers as prognostic factors in stage III serous ovarian adenocarcinomas. *Int J Cancer* 2008, 123(9):2130-2137.

SÄRSKILJANDE GENER MELLAN ÖVERLEVANDE OCH AVLIDNA

Symbol	Namn	Funktion
CAPG	Capping protein (actin filament) gelsolin-like	Reglerar aktin
CLU	Clusterin	Glykoprotein som vid sekretion har chaperone-aktivitet
ITGB3	Integrin beta 3	Subenhet i membranprotein
PRAME	Preferentially expressed antigen in melanoma	Hämmar signaleringen av receptorn för retinoidsyra

KAROLINA PARTHEEN, DOKTOR, AVDELNINGEN FÖR ONKOLOGI, SAHLGRENSKA AKADEMIN, GÖTEBORGS UNIVERSITET



Diagnos: AVANCERAD ICKE-SMÅCELLIG
LUNGCANCER

Överlevnad utan Tarceva: CA 4,7 MÅNADER*

Överlevnad med Tarceva: CA 6,7 MÅNADER*



SVART PÅ VITT.

DEN HÄR PATIENTEN KAN LEVA LÄNGRE MED TARCEVA.

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

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

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

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

Läs mer på www.tarceva.se

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

Tarceva® (Erlotinib) EGFR-tyrosinkinashämmare L01XE03 (Rx, F). Produktresumé uppdaterad 2008-01-18. Indikationer: Icke-småcellig lungcancer: Tarceva är indicerat för behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer som har sviktat på minst en tidigare kemoterapibehandling. När Tarceva förskrivs bör hänsyn tas till faktorer som är förknippade med förlängd överlevnad. Någon överlevnadsfördel eller andra kliniskt relevanta effekter av behandlingen har inte påvisats hos patienter med EGFR-negativa tumörer. Pankreascancer: Tarceva i kombination med gemcitabin är indicerat för behandling av patienter med metastaserad pankreascancer. När Tarceva förskrivs bör hänsyn tas till faktorer som är förknippade med förlängd överlevnad. Beakta risken för dehydrering vid långvariga diarréer och kräkningar. Samtidig annan medicinerings och fortsatt rökning kan påverka upptaget och metabolismen av Tarceva. Patienter som plötsligt utvecklar lungsymtom såsom andnöd, hosta och feber, ska behandling med Tarceva avbrytas under diagnostisk utredning. För förpackningar och priser samt övrig information se www.fass.se



KAN CELLFUSION FÖRKLARA METASTASERING?

Kan cellfusion med monocyter/makrofager förklara spridning och metastasering vid bröst- och kolorektalcancer? Att fusion mellan tumörceller och makrofager förekommer och att de bildade hybriderna är mer benägna att sätta metastaser har visats i experimentella studier. Kliniskt känner man till att cancer gärna metastaserar till vävnader som innehåller celler med härkomst från monocyter, liksom att ett stort antal cirkulerande monocyter kan innebära en försämrad prognos. **Joar Svanvik** mfl representanter för nätverket Cell fusion cancer network presenterar det aktuella läget.

Vid cancer är det vanligen dess spridning och utvecklingen av döttertumörer, metastaser, som orsakar patientens död. Denna process har stora likheter oavsett i vilka celler canceren har sitt ursprung och det ter sig som om cellerna omprogrammeras på ett likartat sätt. Metastaseringen innebär cellspridning, invasion och formation av metastaser. Ett antal biologiska skeenden i samband med uppkomst och spridning av cancer är oförklarade. Varför ändrar cancercellerna sin fenotyp till att likna mesenchymala celler vid metastasering – epithelial to mesenchymal transition (EMT)? Varför sker metastaseringen till vissa vävnader men inte till andra? Varför trivs metastaserna vid till exempel bröst-

cancer företrädesvis i lymfkörtlar, lever, lunga, skelett och hjärna?

Patologen Stephan Paget myntade 1889 "the seed and soil hypothesis" och menade att cancerceller bara slår sig ner i vävnader som är gästfria mot den typ av cancerceller som det är frågan om. Hypotesen avfärdades dock då man menade att då borde till exempel bröstcancerceller slå sig ner i det kontralaterala bröstet, där de borde trivas mot bakgrund av sin ursprungliga differentiering, men detta är ju sällan fallet.

Det är oklart varför den primära canceren börjar bilda döttertumörer, men en förklaring är att gener som normalt uttrycks i fosterlivet aktiveras och får tumörcellerna att spridas i kroppen. En al-

ternativ förklaring är att cancercellen omprogrammeras genom sammanslagning (fusion) med celler som redan har ett epigenetiskt program för egenskaperna att förflytta sig längs blod- och lymfkärl och att invadera vävnader, som till exempel makrofager.

CELLFUSION FÖREKOMMER NORMALT

Cellfusion förekommer normalt under fosterutvecklingen, vid regenerationsprocesser och vid till exempel bildning av tvärstrimmig muskulatur och osteoklaster och kan också framkallas i laboratoriet. Det är visat i experimentella studier att det förekommer fusion mellan tumörceller och makrofager och att de bildade hybriderna är mer benägna att sätta metastaser. Hypotesen är inte ny då Otto Eichel redan 1911 föreslog att cellfusion med vita blodkroppar kunde vara ett viktigt steg vid uppkomst och utveckling av cancer.

En aktuell hypotes är att metastaserande bröst- och kolorektalcancer utgörs av hybrider mellan tumörceller och celler som kommer från benmärgen, så kallade monocyter/makrofager och som genom sammanlagningen programmeras till migration och invasion. Denna hypotes kastar ett nytt ljus över Pagets idé om "seed and soil". Metastasering

sker till vävnader där celler som utvecklas från monocyter/makrofager normalt har sin hemvist, som lymfvägar, lever (Kupfferceller), lunga (alveolära makrofager), skelett (osteoklaster) och hjärna (mikroglia) (figur 1).

Ett skeende där tumörnära makrofager fusionerar med cancerceller skulle kunna vara en viktig process i tillväxt och progression av cancer. Reprogrammeringen av hybriderna och dess avkomma ger egenskaper som cellspredning, invasion och formation av metastaser – det vill säga metastaseringsförmåga (figur 2).

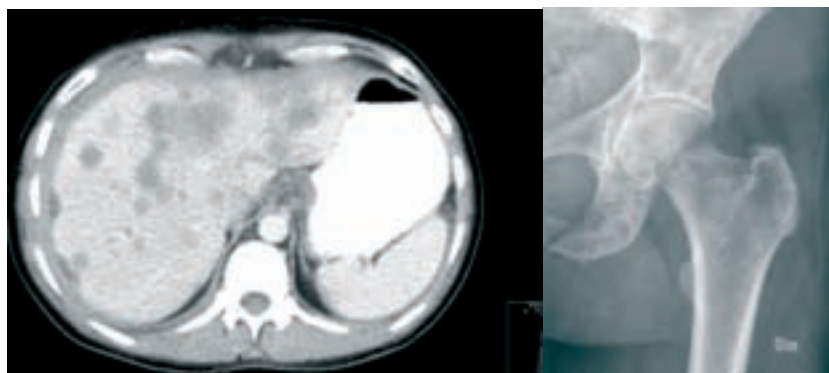
FENOTYPISKA LIKHETER

Vi har nyligen visat att patienter med bröstcancer vars celler uttrycker makrofagantigen får tidig utveckling av dottertumörer och förkortad överlevnad¹. Vi fann att CD163, en "scavenger receptor" som normalt endast finns i makrofager, också uttrycktes i cancercellerna hos 48 procent av 127 patienter med bröstcancer. CD163 uttrycktes inte i alla tumörens cancerceller utan i små grupper/kloner (figur 3).

Alla cancerceller i en primärtumör har inte metastaseringsförmåga utan det är bara celler från delar av primärtumören som ansvarar för metastaserna. Vi fann också att cancer av en mer avancerad grad i större utsträckning uttryckte CD163. Multivariat analys visade att patienter som hade en CD163-positiv cancer fick fjärrmetastaser tidigare och hade en förkortad överlevnad i jämförelse med dem som inte uttryckte detta antigen.

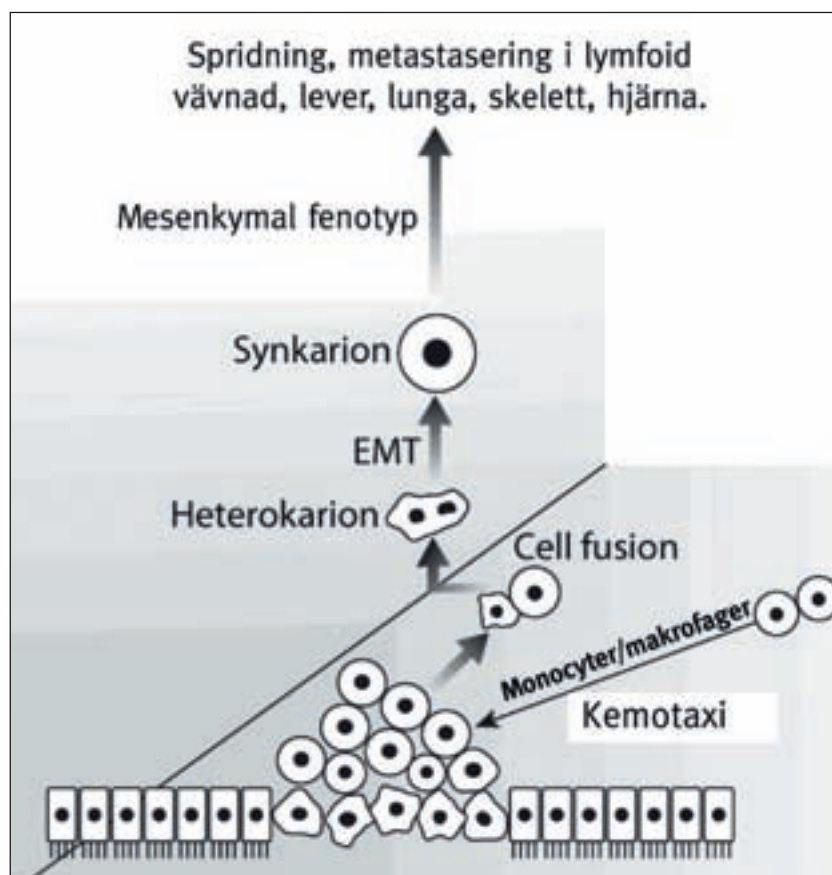
MAC387 som är ett annat makrofagantigen uttrycktes i cancercellerna hos 14 procent av patienterna och uttrycket av detta antigen var vanligare i dem som också uttryckte CD163. Normal bröstvävnad visade inte uttryck av CD163 eller MAC387.

Studier av patienter med kolorektal cancer har visat uttryck av CD163 i cancercellerna hos 10 procent av patienterna. Det är ett likartat mönster som vid bröstcancer då CD163 inte uttrycks i alla cancerceller utan i små grupper, kanske kloner, av cancercellerna. Expressionen av CD163 är relaterad till morfologisk spridning (Dukes grad) och har signifikant omvänd korrelation till överlevnaden. CD163 uttrycks inte i normalt kolorektalt epitel² (figur 4).

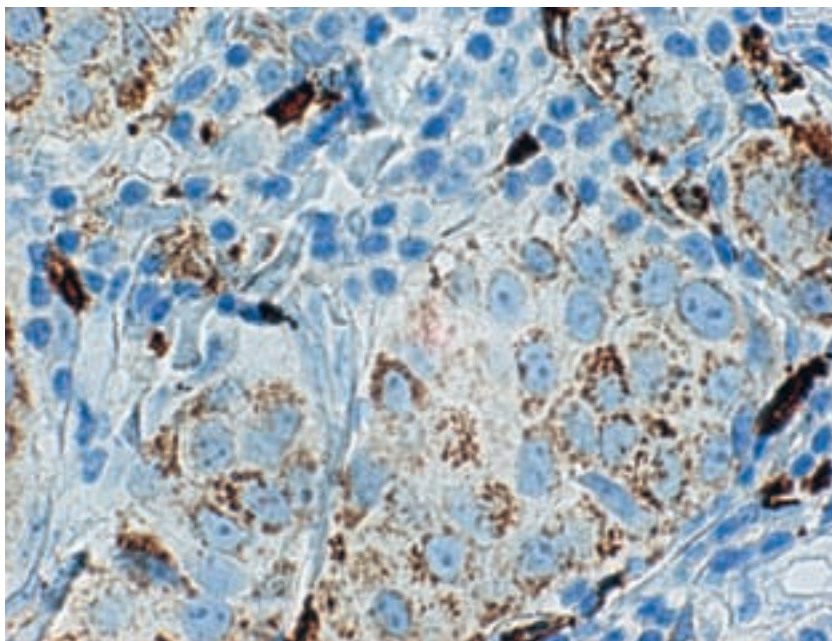


Figur 1. Metastasering av bröstcancer till levern där Kupffercellerna finns och till skelett där osteoklaster härbergas.

“Varför sker metastaseringen till vissa vävnader men inte till andra? Varför trivs metastaserna vid till exempel bröstcancer företrädesvis i lymfkörtlar, lever, lunga, skelett och hjärna?”

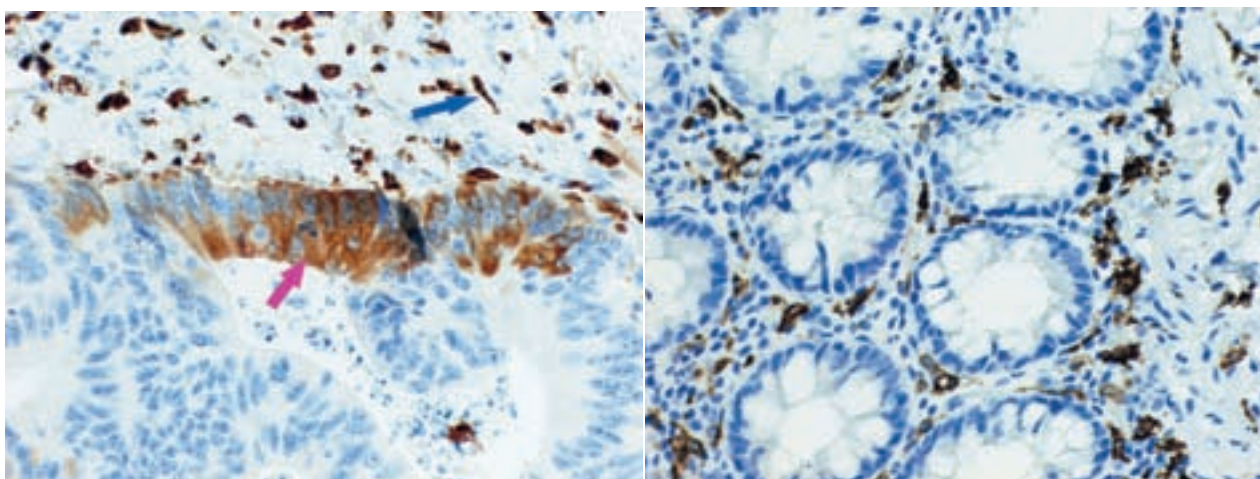


Figur 2. Cirkulerande monocyter/makrofager fusionerar med cancerceller och bildar hybrider som först har två kärnor (heterokarion) och sedan en kärna (synkarion), genomgår EMT, får en mesenkymal fenotyp och metastaserar till vävnader som normalt härbergar celler med ursprung från monocyter.



Figur 3. Uttryck av CD163 i bröstcancerceller och i tumörnära makrofager.

“Cellfusion förekommer normalt under fosterutvecklingen, vid regenerationsprocesser och vid till exempel bildning av tvärstrimmig muskulatur och osteoklaster och kan också framkallas i laboratoriet.”



Figur 4. CD163-uttryck vid koloncancer och normal kolonvävnad. (a) CD163-positiva makrofager (röd pil) och en härd av CD163-positiva cancerceller vid koloncancer (blå pil). (b) CD163-positiva makrofager i frisk kolonvävnad från samma patient.

HYPOTES MED ÖKANDE STÖD

Hypotesen är ännu spekulativ. Indirekt stöds den av experimentella studier som visar att epigenetisk reprogrammering via cellfusion med till exempel stamceller är möjlig, benmärgsderiverade celler är av betydelse för uppkomst av experimentell magcancer³ och cellfusion in vivo i experimentella modeller visar att hybrider bildas och att dessa är mer benägna att sätta metastaser⁴. Man har också visat att cirkulerande monocyter kan fungera som "progenitor cells".

Kliniskt stöds den av kunskapen att cancer metastaserar med predilektion till vävnader som innehåller celler med härkomst från monocyter, som lymfvä-

CELL FUSION CANCER NETWORK

• Nätverket har arrangerat två möten i Söderköping, ett 2005 och ett 2007. För närvarande planeras ett möte med titeln "Progenitor cells, micro-environment and cell fusion in cancer progression", Djurönäset utanför Stockholm den 8–11 oktober 2009. Nätverket har en hemsida: www.liu.se/cfcn



Cell Fusion/Cancer Network

gar, lever, skelett och hjärna, samt av att maligna celler ibland har fagocytisk förmåga och ofta har ett ökat antal centrosomer. Vidare vet man att ett högt antal cirkulerande monocyter innebär en försämrad prognos vid till exempel kolorektal cancer⁶.

Ytterligare experimentella och kliniska studier pågår och vi bildade 2002 ett nätverk för utbyte av kunskaper som rör betydelsen av cellfusion vid cancer. Andra grupper som arbetar med hypotesen och som deltar i nätverket är John Pawelek, Baltimore⁷, Lill Tove Busund, Tromsø⁴, Rolf Bjerkvig, Bergen⁸, Lars-Inge Larsson, Köpenhamn⁹ och Yuri Lazebnik, Cold Springs Harbor, USA¹⁰.

REFERENSER:

1. Shabo I, Stål O, Olsson H, Doré S, Svanvik J. Breast cancer expression of CD-163, a macrophage scavenger receptor, is related to early distant recurrence and reduced patient survival. *Int J Cancer*. 2008 May 27; 123(4):780-786.
2. Shabo I, Sun X-F, Olsson H, Arbman G, Svanvik J. Expression of CD163 and macrophage infiltration predict reduced patient survival in colorectal cancer. 2008, Manuscript.
3. Houghton JM, Stoicov C, Nomura S et al. Gastric cancer originating from bone marrow-derived cells. *Science* 2004, 306,1568-1571.
4. Busund LR, Killie MK, Bartnes K, Seljelid R. Spontaneously formed tumorigenic hybrids of meth A sarcoma cells and macrophages in vivo. *Int.J.Cancer* 106, 153-159.
5. Seta N, Kuwana M, Human circulating monocytes as multipotential progenitors. *Keijo Med*.2007, 2, 41-47.
6. Sasaki A et al Prognostic value of preoperative peripheral blood monocyte counts in patients with colorectal liver metastases after liver resection. *J.Gastrointest. Surgery*, 2007.
7. Pawelek J, Chakraborty AK. Fusion of tumour cells with bone-marrow derived cells: a unifying explanation for metastasis. *Nature Reviews Cancer*,3 Apr. 2008,
8. Tysnes BB, Bjerkvig R. Cancer initiation and progression: Involvement of stem cells and the microenvironment. *BBA* 2007, 1175,283-297.
9. Larsson, L.-I., Bjerregaard, B., Wulf-Andersen, L., Talts, J. F.: Syncytin and cancer cell fusions. *The World Science Journal* 7:1193-1197 (2007).
10. Duelli, D., and Y. Lazebnik. 2007. Cell-to-cell fusion as a link between viruses and cancer. *Nat Rev Cancer* 7:968-7

JOAR SVANVIK, AVDELNINGEN FÖR KIRURGI, LINKÖPINGS UNIVERSITET



IVAN SHABO, AVDELNINGEN FÖR KIRURGI, LINKÖPINGS UNIVERSITET



XIAO-FENG SUN, AVDELNINGEN FÖR ONKOLOGI, LINKÖPINGS UNIVERSITET



OLLE STÅL, AVDELNINGEN FÖR ONKOLOGI, LINKÖPINGS UNIVERSITET



HANS OLSSON, AVDELNINGEN FÖR PATOLOGI, LINKÖPINGS UNIVERSITET



PhaSeal®
Protects those who care™

NYHET

Säkert – helt enkelt

Vi kan inte göra det mer säkert men vi kan göra det enklare att använda. Nu lanserar vi en ny uppgraderad Injector.

Injector Luer Lock med ErgoMotion™ underlättar användningen utan att kompromissa med din säkerhet.

Kontakta oss i dag om du vill veta mer om det nya, lättanvända PhaSeal-systemet.



TERAPEUTISK BRONKOSKOPI VID CANCERSJUKDOM

Bronkoskopi är en rutinmetod för utredning av sjukdomar i lungor och luftvägar. Vid misstanke om lungcancer används bronkoskopi som ett viktigt diagnostiskt verktyg och det kan användas terapeutiskt vid centrala lungtumörer som hotar förtränga luftvägarna med risk för kvävning. Överläkare **Gerdt Riise** presenterar här en översikt över de vanligaste bronkoskopiska metoderna för terapeutiskt bruk.

Den vanligaste indikationen för en terapeutisk åtgärd med bronkoskopi är oftast andnöd förorsakad av tumörkompression eller tumörväxt i centrala luftvägar. Bild 1 illustrerar tre vanliga former av malign obstruktion av centrala luftvägar på carinanivå, med samma förträngningsgrad av lumen.

En annan indikation är att avlasta central obstruktion eller hotande sådan som en överbyggnad till annan behandling, till exempel extern strålbehandling av central lungcancer. Risk för bronkkollaps och avstängning på grund av övergående slemhinnesvullnad kan då undvikas.

OLIKA TYPER AV LUFTRÖRSFÖRTRÄNGNING VID TUMÖRSJUKDOM

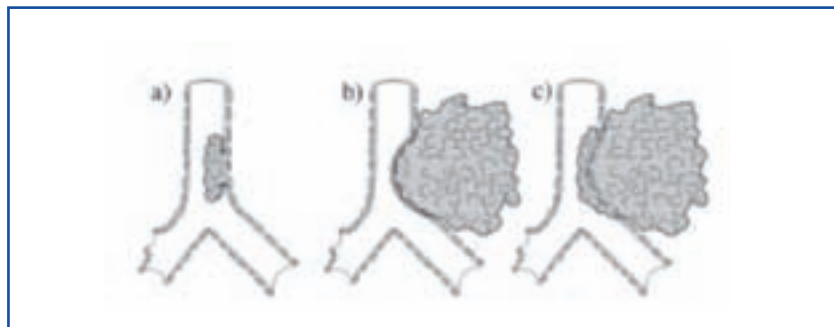


Bild 1. a) Intraluminell förträngning. b) Extraluminell förträngning. c) Blandad obstruktion.

Som en grov tumregel brukar mer än 50 procents kompression av luftvägslumen anges som riskabel. Dessa patienter är ofta klart andningsmässigt besvärade, eller löper stor risk att bli det vid extern strålterapi av tumören. De kan därför ha en bra effekt av endoskopisk intervention. Vid vissa tumörformer som småcellig lungcancer eller lymfom, vilka brukar gå i bra regress på radiokemoterapi, kan man invänta en behandlingseffekt innan en eventuell bronkoskopisk intervention görs.

Inför ett ingrepp är det viktigt, dels att ha en klar diagnos, dels att i detalj veta att luftvägen är förträngd över en begränsad sträcka, som är bronkoskopiskt åtgärdbar. Det kan finnas avancerad tumörväxt mer distalt i bronkträdet förutom den centrala obstruktionen. Det blir då tveksamt om man uppnår någon palliation med bronkoskopin.

Engagemang av centrala kärl, särskilt a. Pulmonalis, kan medföra att även om man förbättrar luftvägens lumen så blir den palliativa effekten ändå obefintlig på grund av nedsatt blodflöde till den aktuella lungdelen. Dessa omständigheter brukar kunna klargöras preoperativt med vanlig CT-torax med kontrast och eventuella rekonstruktionsbilder av centrala luftvägar och kärl.





Bild 2. Stel bronkoskopi med samtidig fiberskopi på sövd patient.

Man bör även göra en klinisk värdering av den enskilda patientens tillstånd, och en bedömning av om den förväntade palliativa effekten av ingreppet är rimlig i relation till risken. Över 80 procent av patienter med svår andnöd på grund av central obstruktion erhåller en omedelbar och påtaglig symtomlindring efter terapeutisk bronkoskopi¹. Det finns dock risk för både operativ morbiditet och mortalitet, särskilt vid akuta insatser, vilket bör beaktas.

STEL ELLER FLEXIBEL BRONKOSKOPI

Vissa endobronkiella åtgärder kan utföras med flexibelt standardbronkoskop, men i de flesta terapeutiska situationer bör man genomföra operationen med ett stelt bronkoskop (bild 2).

Stel bronkoskopi utförs främst av säkerhetsskäl. För att kunna hantera en eventuell svår blödning, en obstruktion av nekrotiskt tumörmassa, för stentproblematik och för att kunna säkra möjlig-

heten till adekvat ventilation. I vissa fall kan en avlastande rensning och dilatation av centrala tumörmassor åstadkommas direkt med det stela skopets metallrör.

Olika verktyg, som laserfibrer, diatermiprober, biopsitänger, främmande kroppstänger, sugkatetrar, dilatationsballonger och stentar kan nedföras². Det stela bronkoskopets klart större dimensioner jämfört med ett flexibelt bronkoskop gör att den terapeutiska arsenalen därför blir betydligt mer varierad. Nackdelen är att stel bronkoskopi kräver generell anestesi, muskelrelaxation och tillgång till en operationsavdelning. Det blir också dyrare.

LASER EFFEKTIV MEN KOMPLICERAD

Metoden kräver laservågslängder som kan spridas via optiska fibrer. Vid terapeutisk bronkoskopi används vanligen så kallad Nd-YAG-laser (neodymium-yttirium aluminium garnet) som har en bra fotokoagulerande och vävnadsförångan-

de effekt beroende på vilken grad av energi man använder i strålningen. Alla former av malign obstruktion i de centrala luftvägarna kan åtgärdas med laser inklusive mekanisk rensning.

Effekten är bäst i de stora bronkerna, och den avtar ju längre perifert förträngningen sitter. En kontraindikation till laserbränning är yttre kompression av luftröret utan några tumörförändringar intrabronkiellt (bild 1b). Här bör i stället stent användas.

Bra effekt av laser kan ses vid lokaliserad benign stenosis i trachea, till exempel som resttillstånd efter långvarig intubation. Det kan krävas upprepade behandlingar för att få en permanent läkning i dessa fall.

Biverkningar av laser är blödning och hypoxi, ibland även perforation av bronkväggen.

Laserutrustningen är dyr, och kräver en hel del säkerhetsarbete före användning. Samtliga personer i operationssa-



Bild 3. Luftrörsstent av metallnät till vänster, diatermi prob med koagulation av vävnad till höger.

len inklusive patienten måste ha skyddsglasögon på grund av risken för ögonskador via reflekterat laserljus. Narkospersonalen måste informeras före laserbränningen för att sänka syrgashalten till 30 procent i ventilationen, annars finns risk för intrabronkiell brand(!). Det måste också finnas punktutsug för att ta bort rökgasar.

Alla dessa faktorer gör att man på flera håll (inklusive hos undertecknad) föredrar den betydligt enklare terapeutiska åtgärden endoskopisk elektrokoagulation eller diatermi, ibland kallad "fattigmanslaser" då den inte är lika dyr i drift³.

DIATERMI ETT ENKLARE ALTERNATIV

Metoden använder högfrekvent elektrisk ström via en prob för att koagulera eller förånga vävnad. Diatermi är rutin för blodstillning inom de flesta kirurgiska specialiteter och utrustning finns därför i stort sett i alla operationssalar. För terapeutisk bronkoskopi behövs en anpassad monoprob som även kan kopplas till sug, en jordningsplatta på patienten för att sluta strömcirkeln och en strömkälla.

Det finns diatermi-prober även för flexibla bronkoskop för mindre intrabronkiella förändringar.

Proben placeras direkt på eller mycket nära tumörvävnaden, och man koagulerar i omgångar för att sedan rensa mekaniskt med tång. Effekten på vävnaden ses direkt när den vitnar (bild 3). Fördelen gentemot laser är att effekten är relativt lokal och begränsad, medan man vid laserbränning kan riskera att oavsiktligt bränna längre distalt i bronkträdet. En mindre risk för bronkväggsperforation föreligger även vid diatermi.

Indikationerna för terapeutisk diatermi är desamma som för laser. Försök pågår även med bränning av bronkialslemhinneförändringar av typen svår dysplasi eller cancer in situ. Kontraindikation är förekomst av pacemaker och isolerad yttre kompression av bronk.

VIDGNING MED STENT

Huvudindikationerna för insättning av stent är permanent vidgning av luftvägsförträngning orsakad av tumörsjukdom eller bronkvägsförsvagning, så kallad malaci. Ett specialfall är vidgning av

anastomosförträngning i läkningsfasen efter lungtransplantation. Även avstängning av endobronkiella fistlar kan göras med stent.

Man började på 80-talet med i huvudsak två modeller. En var en modifierad form av kärlstent, baserad på ett metallnät som vidgas på plats med en dilaterbar ballong. Den andra modellen togs fram av fransmannen Dumon⁴. Den är i princip ett plaströr som sätts in i bronken med ett särskilt bronkoskop och som självexpanderar där. Internationellt är den senare fortfarande den mest använda stenten.

Det har sedan skett en snabb utveckling och numera finns ett flertal olika modeller på marknaden. Stentarnas dimensioner och längder kan anpassas till de flesta kliniska problem i de stora luftrören, och det gäller att själv skaffa sig erfarenhet av några system som man behärskar⁵.

Materialet utgörs av plastpolymerer med eller utan metallnät, och det finns både självexpanderande stent samt de man vidgar med ballong. Stenten kan vara täckt eller genomsläpplig (bild 4).



Bild 4. Täckt luftrörsstent.

Vilken typ av stent som kan passa värderas kliniskt baserat på en preoperativ flexibel bronkoskopi och en CT-torax. Längden och graden av förträngning, eventuellt tumörögenombrott eller behov av intrabronkiell tumöravlastning är det som bestämmer stentvalet. Stentens marginaler bör något överstiga stenosen längd och diametern något överstiga luftrörets naturliga dimension. Samtidigt måste man säkerställa att stenten inte obstruerar andra bronkavgångar med risk för sekundär atelektasbildning som följd.

I de flesta fall kan man förvänta sig en omedelbar symtomlindring efter ingreppet, men det finns en risk för komplikationer hos upp till 20 procent av patienterna.

"Bedömningarna inför terapeutisk bronkoskopi görs ofta multidisciplinärt genom samråd med både lungmedicin, öronläkare, narkosläkare, cancerläkare och radiologer."

Vanliga komplikationer är sekretstagnation, infektion och granulombildning kring stentens ändar och retning till hosta, och upphostning av blod kan fö-

rekomma. Tumör genomväxt kan ske hos rena metallnättsstent, medan kronisk slemproblematik och infektion brukar vara mer uttalad för täckta stentar. Tidi-

gare fanns även risk för perforation av bronkväggen, men detta brukar inte vara något problem med moderna stentar. Dislokation av stent kan ske, särskilt om tumörbördans volym radikalt minskas av radiokemobehandling efter att stenten har satts in.

Vid benigna luftvägsåkommor är man därför ytterligt restriktiv med att sätta in bronkialstent då komplikationerna med tiden kan överväga vinsterna.

PATIENTFALL

Kvinna 55 år gammal, exrökare, arbetsterapeut. Tidigare frisk, men med hereditet för cancersjukdom. Trött sista månaden, andfådd vid ansträngning. Söker med väsande andning, och laryngoskopi visar inget patologiskt. Lungröntgen bedömd som helt normal. Överremitterad för bronkoskopi.

Denna visar en centralt ockluderande tumör i carinanivå (bild 5) med synlig passage enbart till vänster huvudbronk. CT bekräftar

fyndet av en isolerad tumör i huvudcarina med engagemang av båda huvudbronkerna (bilder 6 och 7). Patologisk-anatomisk diagnos visar skivepitelcancer.

Patienten går dagen efter till operation med stel bronkoskopi. Först säkras lumen ned till vänster huvudbronk med en stent (bild 8). Därefter diatermeras tumören i carina och höger huvudbronk och rensas med tång i omgångar till ett tydligt lumen fås upp. Sedan sätts ytterligare en kort stent i höger huvudbronk utan

att ovanlobsavgången påverkas negativt.

CT-kontroll efter ingreppet visar fria förhållanden bilateralt (bilder 9 och 10), och patienten går hem i stabilt respiratoriskt skick med normal syrsättning.

Hon får kurativt syftande radiokemobehandling på hemorten. Vid kontroll 18 månader efteråt inga tecken till lokalt recidiv eller spridning. Arbetar 50 procent. Inga subjektiva problem med de bilaterala stentarna.

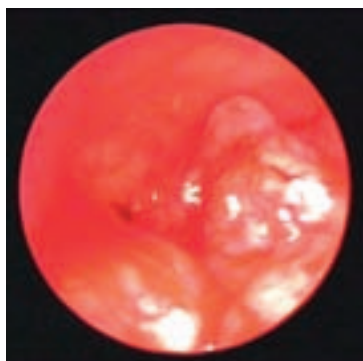


Bild 5. Nästan total central ocklusion i carinanivå på grund av tumörvävnad.

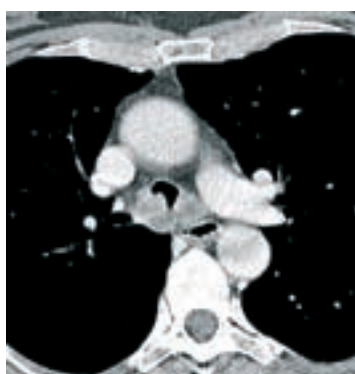


Bild 6. CT-bild just ovan carinanivå med tumörväxt dorsalt vänster in i trachea.



Bild 7. CT-bild i carinanivå, cirka 1 cm lägre än i bild 6, med förträngning av både höger och vänster huvudbronk.



Bild 8. Luftrörstent av metallnät till vänster och tång i höger huvudbronk för rensning av tumörvävnad.

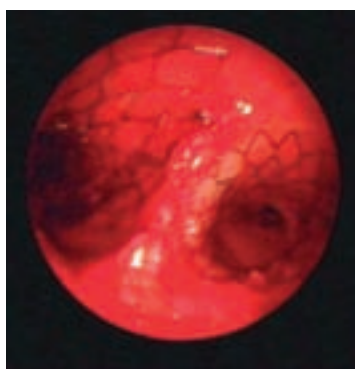


Bild 9. Luftrörstentar av metall i båda huvudbronkerna bilateralt.



Bild 10. CT-bild av luftrörstentar i båda huvudbronkerna.

Det har genom åren publicerats många små studier och fallrapporter om stentar, men tyvärr finns ännu ingen randomiserad studie som jämför till exempel täckta och otäckta stentars effekt vid malign luftvägsobstruktion.

Både internationellt och här i Sverige utförs ovan nämnda insatser på ett fåtal specialiserade enheter. Bedömningarna inför terapeutisk bronkoskopi görs ofta multidisciplinärt genom samråd med både lungmedicin, öronläkare, narkosläkare, cancerläkare och radiologer. Det krävs en samlad erfarenhet av problemfall för att kunna göra bäst avvägning i varje situation.

REFERENSER

1. Bolliger CT, Sutedja TG, Strausz J, Freitag L. Therapeutic bronchoscopy with immediate effect: laser, electrocautery, argon plasma coagulation and stents. *Eur Respir J*. 2006 Jun;27(6):1258-71. Review.
2. Bolliger CT, Mathur PN, Beamis JF, Becker HD, Cavaliere S, Colt H, Diaz-Jimenez JP, Dumon JF, Edell E, Kovitz KL, Macha HN, Mehta AC, Marel M, Noppen M, Strausz J, Sutedja TG; European Respiratory Society/American Thoracic Society. ERS/ATS statement on interventional pulmonology. *European Respiratory Society/American Thoracic Society. Eur Respir J*. 2002 Feb;19(2):356-73.

3. Sheski FD, Mathur PN. Endobronchial electrocautery: argon plasma coagulation and electrocautery. *Semin Respir Crit Care Med*. 2004 Aug;25(4):367-74.

4. Dumon JF. A dedicated tracheobronchial stent. *Chest* 1990; 97: 328-332

5. Makris D, Marquette CH. Tracheobronchial stenting and central airway replacement. *Curr Opin Pulm Med*. 2007 Jul;13(4):278-83. Review.

GERDT RIISE, ÖVERLÄKARE, SEKTIONSCHEF LUNGTRANSPLANTATION, SAHLGRENSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET



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

När 25 patienter insjuknar i prostatacancer varje dag. När 2.300 män dör årligen av sjukdomen. När det handlar om möjligheten att leva spelar behandlingen en stor roll.

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

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

SWE/170/08Aug2008

PROCREN®
DEPOT PDS
30 mg
LEUPRORELIN ACETATE
6 MONTHS

 **Abbott**
A Promise for Life



NYHET

... bröstcancer

HER2

SVENSKA HER 2-ANALYSGRUPPEN:

Förbättrar kvaliteten på behandlingsprediktiva analyser

HER2 (human epidermal growth factor receptor 2) är en tyrosinkinasreceptor som överuttrycks och är genamplifierad i cirka 15 procent av nydiagnostiserad invasiv bröstcancer i Sverige. HER2-status indikerar ofta en mer aggressiv cancerform och kan ha betydelse för val av terapi. Patienter med överuttryck eller genamplifiering av HER2 kan komma ifråga för behandling med målstyrd monoklonal antikropp (trastuzumab). Behandling med trastuzumab i kombination med kemoterapi kan vara effektiv både för metastaserad bröstcancer och lokalt avancerad bröstcancer.

Det finns olika metoder för att bestämma HER2-status. Den vanligaste förekommande analysmetoden är med immunohistokemisk teknik där man med antikroppar påvisar tumörcellernas proteinuttryck (och ett eventuellt överuttryck). En annan teknik är baserad på ISH (in situ hybridisering) och visar antalet HER2-gener i tumörcellskärnan (och därmed eventuell amplifiering).

Undersökningarna med ISH och immunohistokemi görs på histologiska snitt eller på cytologiska prover från tumören. Bestämning av HER2-status med ISH eller immunohistokemi är inte helt problemfri. Dels ställs krav på kunskap och erfarenhet för att göra en korrekt mikroskopisk bedömning av utfallet, dels kräver teknikerna kunniga biomedicinska analytiker för ett lyckat slutresultat.

Svenska HER2-analysgruppen representerar i dag patologilaboratorier vid nästan alla landets läns och universitetssjukhus. Gruppen, som har en sammansättning med deltagare från flera specialiteter, arbetar med att kvalitetssäkra tekniken vid analys av HER2-status. Med fler och fler behandlingsprediktiva analyser inom många tumörområden, som exempelvis EGFR vid lung- och kolorektalcancer är Svenska HER2-analysgruppen ett bra exempel på hur man kan arbeta med kvalitetssäkring av dessa analyser, skriver överläkare **Hans Olsson, Universitetet i Linköping.**

En faktor som inverkar på resultatet är tumörmaterialets kvalitet och det kan ha stor betydelse hur preparatet har omhändertagits i samband med provtagningen eller operationen. Det som spelar störst roll för immunohistokemiska tekniker är fixeringsprocessen. En kontrollerad sådan saknas ofta när det gäller gammalt arkiverat tumörmaterial, som ju ofta blir föremål för testning.

Det finns således felkällor vid analys av HER2-status. För att minimera antalet feltolkningar och för att optimera teknikerna finns olika organ eller sammanslutningar såväl nationellt som internationellt som erbjuder deltagande i kvalitetssäkringsprogram.

SVENSKA HER2-ANALYSGRUPPEN

1999 bildades en referensgrupp med representanter från patologavdelningar i samtliga svenska sjukvårdsregioner. Avsikten var att dela erfarenheter kring behandlingsprediktiva analyser som just HER2-status och då i synnerhet testmetoder med molekylärbiologisk teknik

(ISH) som man av tradition hade relativt sett sämre kunskap om på patologilaboratorierna.

Det fanns stor anledning att skapa riktlinjer och starta ett kvalitetssäkringsprogram. De första åren deltog cirka en tredjedel, nio stycken, av landets patologilaboratorier. Gruppen gjorde testutskick bestående av arkivmaterial med sedan tidigare fastställt HER2-status, som sedan analyserades på hemlaboratoriet. Resultaten sammanställdes och diskuterades på gemensamma möten där man fokuserade på såväl bedömningarna som på de rena tekniska detaljerna vid preparathanteringen.

Resultatet på de första gjorda testomgångarna visade att de olika laboratorierna hade en överensstämmelse i 60 procent av fallen (med såväl immunohistokemisk metod som ISH). Det var ett ganska nedslående utfall och det fanns skäl till att gå vidare med att genomföra fler testutskick och försöka lära teknikerna bättre och därmed få gemensamma bedömningsgrunder.

Efter de första årens testomgångar bildades en arbetsgrupp som förutom patologer och biomedicinska analytiker också innehöll representanter från onkologin och senare också bröstkirurger. Arbetsgruppen tog på sig uppdraget att organisera kvalitetsutskicken och arrangera möten och att i samband med dessa också enas om rekommendationer för testförfarandet.

Arbetsgruppen gjorde flera utskick under de efterföljande åren och resultaten förbättrades. I början var det inte alla patologi-laboratorier som deltog men med tiden ökade antalet och nu är nästan alla patologi-laboratorier medlemmar i den grupp som benämns Svenska HER2-analysgruppen (se faktaruta).

Under slutet av 2007 och början av 2008 genomfördes det senaste testutskicket. Samtidigt genomfördes en enkät om bland annat testutfallet på genomförda rutinanalyser av nyupptäckt bröstcancer för att få en uppfattning om hur många analyser som genomförs och hur hög frekvensen HER2-positiv bröstcancer är i Sverige.

IMMUNOHISTOKEMI OCH ISH

Testutskicken har de senaste gångerna varit i form av tissue microarrayer (se faktaruta). Detta har gjort att det har varit relativt enkelt att distribuera ett likartat material till samtliga avdelningar och hanteringen har blivit rimlig såväl för dem som har skött utskicken som för avdelningarna som har gjort testerna. Laboratorierna har då samtidigt kunnat testa ett relativt stort antal fall på endast ett objektglas.

Det har delvis varit olika inriktning på utskicken och gruppen har också skickat ut samma preparat vid två tillfällen utan att testdeltagarna har varit medvetna om detta, allt för att belysa svårigheten med att ha en stabil bedömningsnivå och fungerande teknik. Vid det senaste testutskicket var avsikten att testa hur väl laboratorierna klarade att hantera riktigt gammalt arkivmaterial. Med gammalt menas i detta sammanhang material som hade legat i paraffinklossar upp till cirka 20 år.

Metoderna som används är immunohistokemi (görs av alla deltagande laboratorier), de laboratorier som har ISH-teknik gör även detta. Bedömningarna av immunohistokemi görs i en fyrgradig

SVENSKA HER2-ANALYSGRUPPEN

Arbetsgruppen för Svenska HER2-analysgruppen består av Thomas Hatschek, överläkare, Radiumhemmet, Karolinska universitetssjukhuset, Solna, Aleksandra Kolaric, biomedicinsk analytiker, kliniken för patologi, Universitetssjukhuset i Örebro, Anikó Kovács, överläkare, avdelningen för patologi, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg, Ann Olsson, biomedicinsk analytiker, avdelningen för patologi och cytologi, Karolinska universitetssjukhuset Solna, Mårten Fernö, professor, institutionen för kliniska vetenskaper, avdelningen för onkologi, Lunds universitet, Monica Haglund, biomedicinsk analytiker, klinisk patologi och cytologi, Universitetssjukhuset MAS, Malmö, Hans Olsson, överläkare, laboratoriet för klinisk patologi och genetik, Universitetssjukhuset i Linköping och Lisa Rydén, överläkare, kirurgiska kliniken, Universitetssjukhuset i Lund.

Deltagare i Svenska HER2-analysgruppen är patologiavdelningarna vid sjukhusen i Borås, Eskilstuna, Falun, Gävle, Göteborg, Helsingborg, Jönköping, Kalmar, Karlskrona, Karlstad, Karolinska universitetssjukhuset, Linköping, Sunderby, Lund, Kristianstad, Malmö, Skövde (Capio Diagnostik AB), Sankt Görans sjukhus AB (Capio Diagnostik AB), Sundsvall, Trollhättan, Umeå, Uppsala, Västerås, Växjö, Örebro och Medilab AB (Aleris)

TISSUE MICROARRAY

- Att samla paraffinbäddat material i en så kallad tissue microarray är en vävnads- och tidsbesparande teknik för att sedan kunna utföra analyser med immunhistokemi och in situ-hybridisering i stor skala.
- En tissue microarray prepareras genom att man tar biopsier (vanligtvis två) med en diameter av oftast 0,6–1,0 millimeter från ett representativt område av den ursprungliga paraffinklossen.
- Dessa biopsier placeras sedan i en mottagarkloss, som fylls på med nya biopsier från andra paraffinklossar.
- På detta sätt kan man samla material från över 100 patienter i en paraffinkloss.

vis olika varianter på CISH (chromogen in situ hybridisering) där man använder annat än fluorescerande molekyler för att detektera HER2-genen.

Bedömningsresultaten skickas in tillsammans med glasen för sammanställning och redovisas på ett årligt möte med alla deltagande laboratorier. Resultaten har varierat men det har varit en tydlig trend med en förbättring för varje utskick som har gjorts. Överensstämmelsen mätt som medelkappavärde har varit så hög som 0,86 för immunohistokemi vilket är mycket bra. För ISH var medelkappavärdet vid samma utskick hela 0,96 vilket indikerar att ISH-teknikerna är något mer reproducerbara.

Samtidig med testutskicken har avdelningarna fått i uppdrag att fylla i en enkät. Enkäten har haft frågor om statistik från det egna laboratoriet, som till exempel frekvens av nya cancerfall som HER2-testas och utfall av dessa test, samt om de använder ISH-teknik för att verifiera immunohistokemi. Detta ger en tämligen unik samlad statistik som i stort sett saknas internationellt.

Man har exempelvis tydligt noterat att andelen HER2-positiva nya bröstcancerfall är lägre i Sverige jämfört med flera andra länder. I Sverige verkar andelen positiva fall vara strax under 15 procent medan tidigare rapporter från övriga Europa och USA har varit att 25–30 procent är positiva. Detta kan möjligtvis delvis förklaras av att de högre siffrorna handlade om selekterade fall.

Andra intressanta siffror som har

skala där 0/1+ bedöms som negativ och 2+/3+ bedöms som positiv (bild 1–3).

För ISH-undersökningen gäller att om det finns genkluster eller om genkromosomkvoten är högre än 2 (det vill säga att det finns mer än dubbelt så många HER2-gener som antalet kromosom 17, på vilken HER2-genen sitter) så är HER2-genen att betrakta som amplifierad (bild 4–5). Den vanligaste förekommande ISH-tekniken är FISH (fluorescens in situ hybridisering) men det finns andra ISH-tekniker som exempel-

IMMUNOHISTOKEMI

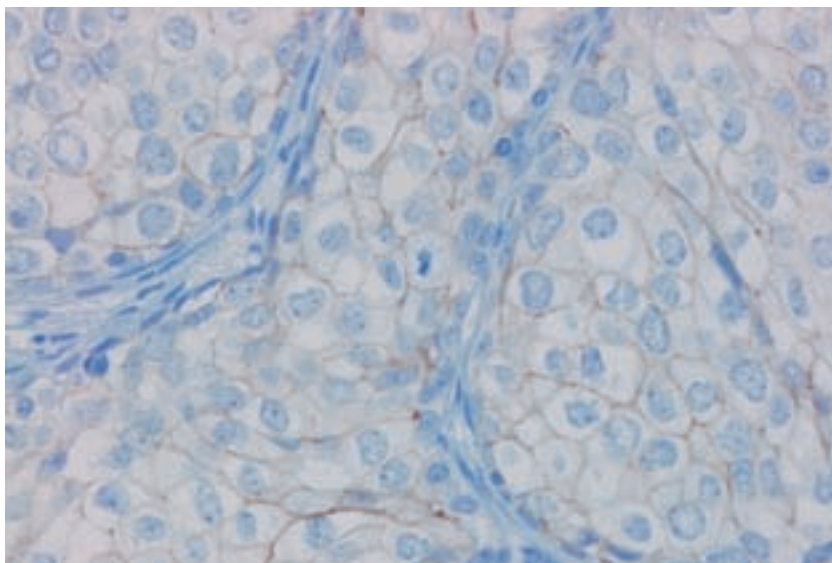


Bild 1. Immunohistokemi 1+, endast svag inmärkning.

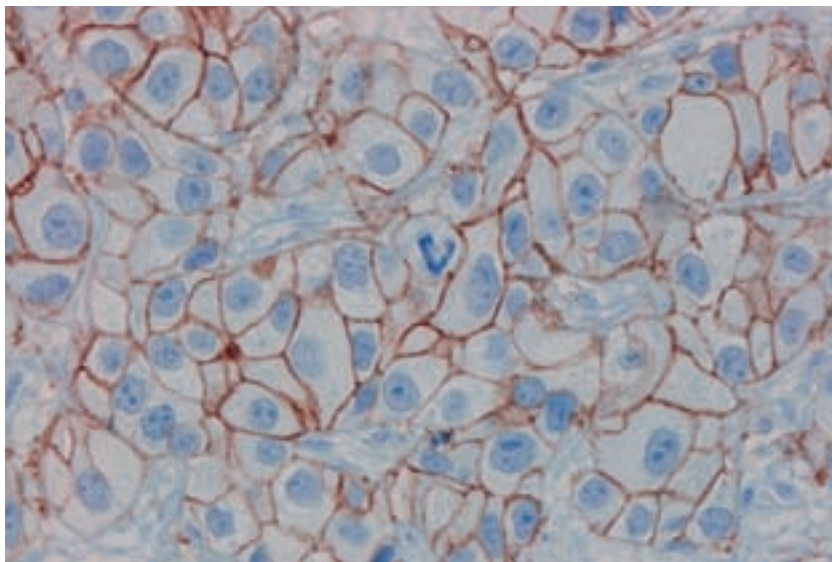


Bild 2. Immunohistokemi 2+ svag positiv cirkumferent membraninmärkning.

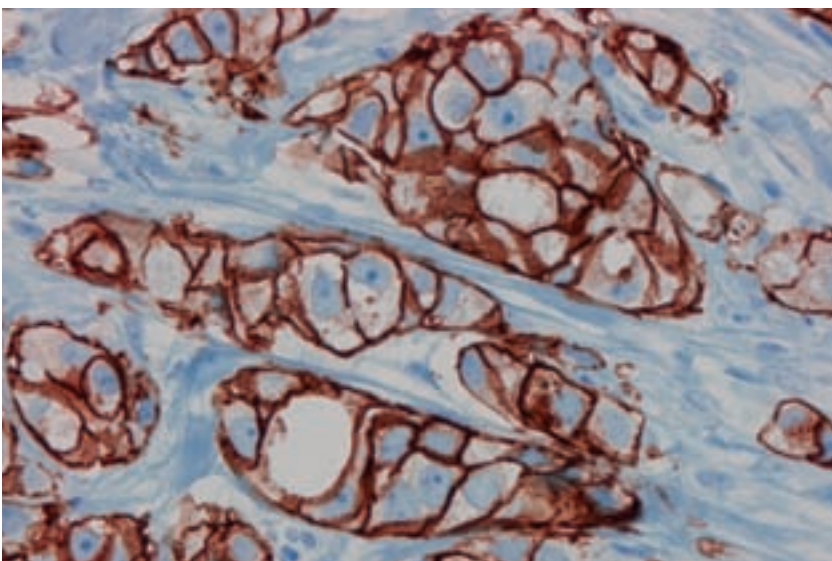


Bild 3. Immunohistokemi 3+, stark positiv cirkumferent membraninmärkning.

”Styrkan med Svenska HER2-analysgruppen är dess förankring inom flera specialiteter som är inblandade i omhändertagandet av bröstcancerpatienter.”

kommit fram är att 90 procent av all nydiagnostiserad bröstcancer i Sverige HER2-testas i dag, vilket visar att budskapet om att alla nya bröstcancerfall skall HER2-analyseras nästan har nått fram.

FLERA SPECIALITETER INBLANDADE

Det finns mycket kvar att diskutera, exempelvis är det fortfarande något oklart hur så kallade polysomifall (fall där tumören har fler än två kromosom 17) skall hanteras och rapporteras i patologiutlåtandet – HER2-amplifierat eller inte? Det är inte sällan som de ISH-testade fallen visar på fler än två kromosom 17 (aneuploida tumörer är vanligt) och även då fler än två HER2-gener, men frågan är vad som är för mycket i sammanhanget? Vissa studier visar att dessa patienter kan ha positiv effekt av behandling med trastuzumab trots att genkromosomkvoten är mindre än eller lika med 2.

Andra frågor till diskussion är om HER2-status skall testas på primärtumör eller på, i förekommande fall, recidiv eller metastas. En del undersökningar visar på olika HER2-status vid undersökning av recidivet/metastasen jämfört med primärtumören. Styrkan med Svenska HER2-analysgruppen är dess förankring inom flera specialiteter som är inblandade i omhändertagandet av bröstcancerpatienter, då det är möjligt att diskutera kring exempelvis ovanstående frågor ur flera synvinklar.

Fler och fler behandlingsprediktiva analyser tillkommer inom många tumörområden, som exempelvis EGFR vid lung- och kolorektalcancer. Detta ställer höga krav på laboratorierna att göra tillförlitliga tester för att patienterna i slutändan skall få korrekt behandling.

REFERENSER:

1. Cinieri S, Orlando L, Fedele P, Cusmai A, D'Amico M, Rizzo P, et al. Adjuvant strategies in breast cancer: new perspectives, questions and reflections at the end of 2007 StGallen International Expert Consensus Conference. *Ann Oncol.* 2007;18 Suppl 6:vi63-5.
2. Sjögren S, Inganas M, Lindgren A, Holmberg L, Bergh J. Prognostic and predictive value of c-erbB-2 overexpression in primary breast cancer, alone and in combination with other prognostic markers. *J Clin Oncol.* 1998;16:462-9.
3. Haglund M, Chebil G, Johansson L. HER2-testning för bröstcancer. Kvalitetssäkrad analys av tillväxtfaktor erbjuds nu på svenska laboratorier. *Läkartidningen.* 2005;102: 740-3
4. Yaziji H, Goldstein LC, Barry TS, Werling R, Hwang H, Ellis GK, et al. HER-2 testing in breast cancer using parallel tissue-based methods. *JAMA.* 2004;291:1972-7.
5. Carlson RW, Moench SJ, Hammond ME, Perez EA, Burstein HJ, Allred DC, et al. HER2 testing in breast cancer: NCCN Task Force report and recommendations. *J Natl Compr Canc Netw.* 2006;4 Suppl 3:S1-22; quiz S23-4.
6. Dowsett M, Hanna WM, Kockx M, Penault-Llorca F, Ruschoff J, Gutjahr T, et al. Standardization of HER2 testing: results of an international proficiency-testing ring study. *Mod Pathol.* 2007;20:584-91.
7. Fernö M, Haglund M, Bendahl P, Olsson H, Rydén L. Analys av HER2 i bröstcancer kvalitetssäkrad. Viktig behandlingspredikativ och prognostisk faktor. *Läkartidningen* 2008;105:2181-4.
8. Hofmann M, Stoss O, Gaiser T, Kneitz H, Heinmöller P, Gutjahr T, Kaufmann M, Henkel T, Rüschhoff J. Central HER2 IHC and FISH analysis in a trastuzumab (Herceptin) phase II monotherapy study: assessment of test sensitivity and impact of chromosome 17 polysomy. *J Clin Pathol.* 2008 Jan;61(1):89-94.
9. Lőrincz T, Tóth J, Badalian G, Tímár J, Szendrői M. HER-2/neu genotype of breast cancer may change in bone metastasis. *Patol Oncol Res.* 2006;12(3):149-52.

FISH-ANALYS

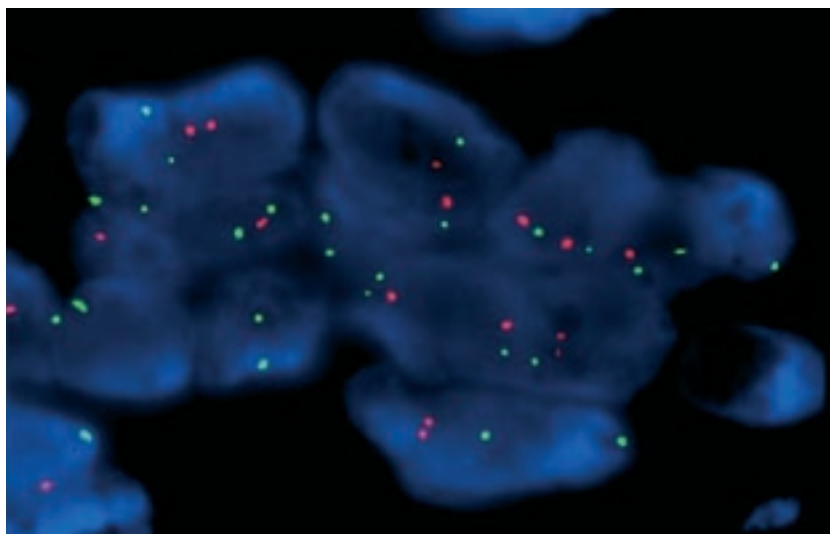


Bild 4. FISH-negativ med två kromosom 17-signal (gröna) och två HER2-gener (röda) per cellkärna (blå).

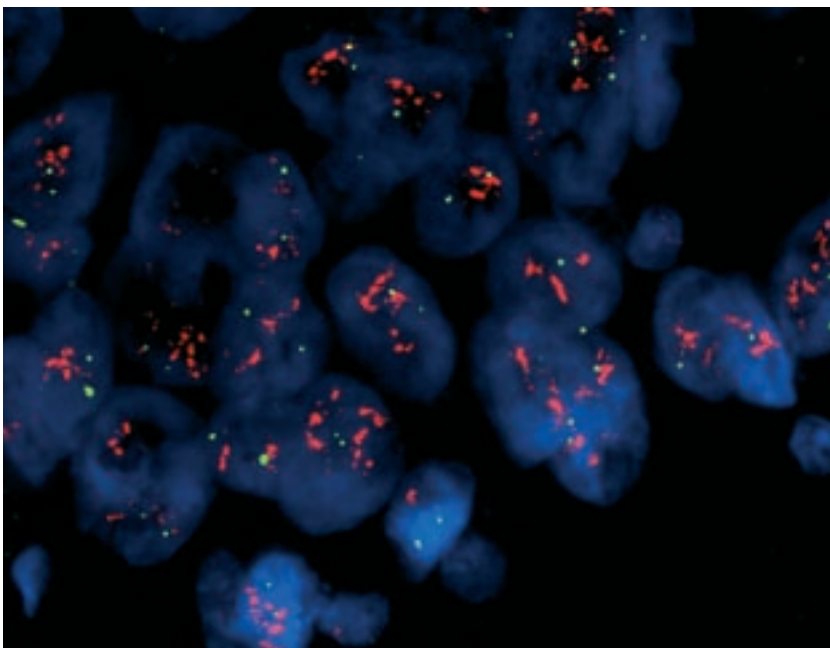


Bild 5. FISH-positiv med HER 2 genkluster (multipla röda signaler).

HANS OLSSON, PATOLOG, UNIVERSITETSSJUKHUSET I LINKÖPING
FOTO: MONICA HAGLUND OCH MARIA TEREZA MOREIRA





Campto vid avancerad kolorektalcancer.

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

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

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

Användning av Campto bör endast ske vid enheter som är specialiserade på administrering av cytostatika och läkemedlet bör endast administreras under överinseende av läkare med specialistkompetens inom onkologi.

I våras besökte överläkare **Susann Plate** på kirurgkliniken vid Arvika sjukhus Florens i Italien för att undersöka vårdkedjan för bröstcancerpatienterna, särskilt den palliativa vården. Hon besökte diagnoscenter, privat och allmän bröstklirik och ett hospis med öppen- och slutenvårdsverksamhet. Här följer hennes möte med en annorlunda cancervård, som ändå är ganska snarlik vår egen.

Förra året fick jag ett stipendium från Svensk bröstkirurgisk förening. Syftet med stipendiet var att titta på hur vårdkedjan ser ut för de italienska kvinnorna. Mina italienska mentorer under besöket var professor Luigi Cataliotti, bröstkirurg på universitetssjukhuset Careggi, och professor Piero Morino, anestesilog och palliativ medicinare.

Själv är jag verksam som bröstkirurg, men också utbildad inom palliativ medicin. På mitt lilla sjukhus i Arvika följer jag själv patienten, från diagnos, genom operation och annan onkologisk behandling, ibland ända fram till den palliativa fasen. Detta har gjort att jag genom åren kommit att intressera mig mer och mer för de psykosociala följderna av cancerbesked, behandling och terminal sjukdom.

Jag var kanske därför framförallt intresserad av att se hur den psykosociala sidan av sjukdomen togs om hand och jag var också mycket spänd på att få se hur den italienska palliativa vården fungerade.

DIAGNOS: "BRAKING BAD NEWS"

Kvinnorna i Italien kallas till screeningmammografi mellan 50 och 74 års ålder. Screeningverksamheten sker på stora diagnostiska center där radiologerna fungerar som patientansvariga läkare. Patienterna kan också fritt vända sig hit för mammografi utanför screeningen.

De genomgår mammografi, ultraljud och palpation av radiolog. Vid fynd utförs vidare diagnostik i form av cytologi eller mellannålsbiopsi. Komplettering med magnetrontgen är vanligt. Patienterna får med sig sina bilder och ett utlåtande av radiologen hem.

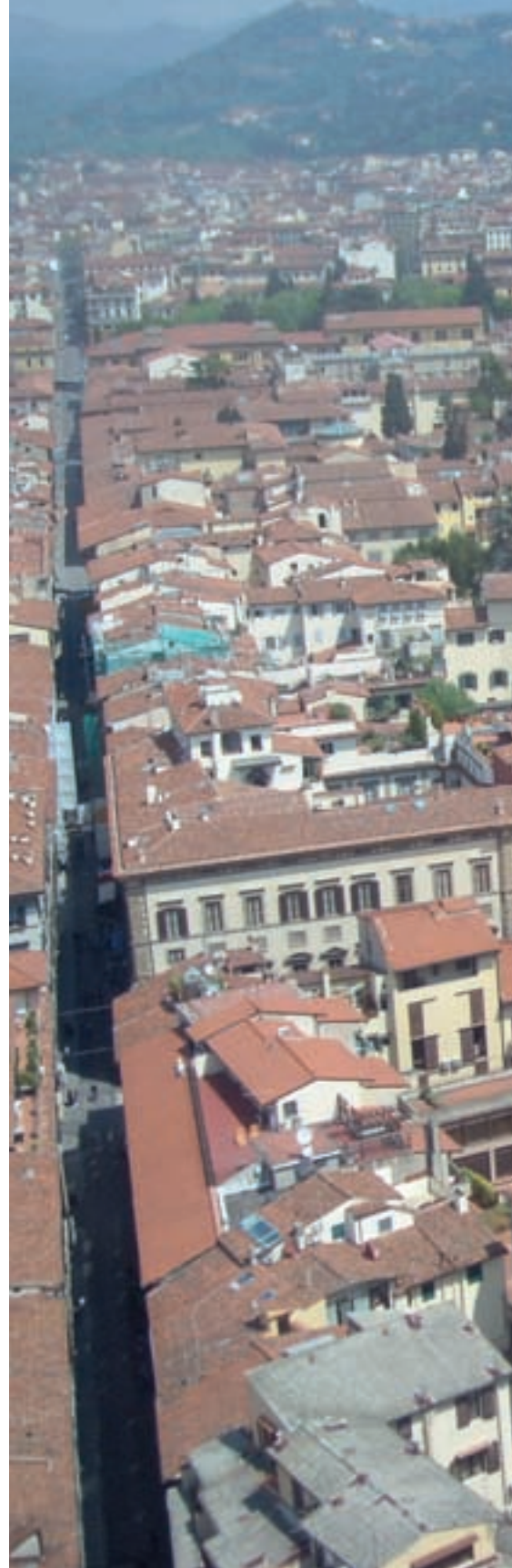
Vid maligna histopatologiska svar kallas patienten till besök för att delges cancerbesked. Röntgenläkaren ger beskedet och förklarar vad som är nästa steg (oftast kirurgi). Sköterskan stannar därefter kvar hos patienten för att hjälpa henne både med praktiska frågor och med det psykosociala stöd hon kan behöva. De sköterskor som arbetar med detta har fått utbildning inom kommunikation och har själva valt denna typ av arbete.

Under detta besök hjälper man också patienten att välja vilken klinik de vill opereras på och att boka det besöket. Ingen skriftlig information delas ut till patienten, men väl telefonnumret till sköterskan på diagnoscentret.

FÖRSTA KIRURGIBESÖKET VIKTIGT
Sedan kommer patienten till bröstkliniken. Det första besöket där, "la prima visita", har en större tyngd än all annan

mottagningsverksamhet på enheten och man använder ofta bortåt en timme på besöket.

Här går man muntligt och med skisser och schematiska bilder igenom olika operationsalternativ inklusive axillkirurgin. Man går också schematiskt igenom vilka onkologiska behandlingsalternativ som kan vara aktuella postoperativt. Pa-





Bröstcancervård i Florens

SÅ LIKT MEN ÄNDÅ SÅ ANNORLUNDA



tienten får skriva under ett formulär där hon accepterar föreslagen vård, operation och onkologisk behandling.

Väntetiden för operation är cirka fyrtio dagar. Varje kirurgiskt ingrepp följs i princip av en plastikkirurgisk åtgärd. Bilateral ingrepp är vanliga. Detta gör att operationstiderna är mycket långa. Axillingreppet är primärt sentinel node. Vid maligna celler i axillkörtel utföres axillutrymning till nivå 3. Denna görs extensivt i ett stycke och några intercostalnerv sparas inte.

När PAD-svar finns diskuteras patienten på multidisciplinär konferens (endast onkologer och kirurger) och patienten kallas till återbesök. Föreslagen terapi meddelas, eventuella remisser till onkolog eller strålenhet skrivs, och patienten får också PAD-svaret och föreslagen terapi skriftligt.

Professor Luigi Cataliotti





Den onkologiska behandlingen är mycket lik den svenska. Det är samma cytostatika preparat som används. Även den radiologiska terapin, inklusive boost, är liknande vår.

Den skillnad jag såg var att samtliga postmenopausala kvinnor fick aromatas-hämmare, inte tamoxifen, som antihormonell behandling och att man utförde kompletterande kirurgi, till exempel vid involverade marginaler eller vid multifokalitet, efter att adjuvant cytostatika givits, men före strålbehandling. Man ansåg att tidpunkten för start av den adjuvanta terapin var så viktig att man inte ville invänta kompletterande kirurgi.

Efter avslutad behandling följs kvinnorna i tio år.

STARK PALLIATIV VÅRD

För de patienter som inte blir botade har det i Florens utvecklats en stark palliativ vård tack vare en eldsjäl, doktor Piero

Kaffebråken på sterilen



Morino. I dag finns flera palliativa mobila team och en hospisavdelning med elva platser. De mobila teamen utgår från hospisenheten. De har cirka 40 patienter inskrivna på fyra läkare och tio sköterskor. Patienterna är inskrivna 21–90 dagar. Cirka 70 procent av dem dör i hemmet.

Man arbetar på ett sätt som mycket liknar det svenska, med ett nära samarbete med distriktssköterskor, arbetsterapeuter, psykologer och präster. En skillnad i Florens var dock det stora antalet volontärer.

Också i den palliativa fasen lägger man stor vikt vid "la prima visita". Det första besöket får ta lång tid. Det är här

man presenterar sitt sätt att arbeta och det är här patienten får tala om vilka problem hon vill ha hjälp med. Vid detta besök symptomskattar de enligt ESAS (Edmonton symptomatic assessment scale) och följer upp med en ny skattning efter fjorton dagar.

De droger som används är desamma som vi använder oss av, skillnaden ligger



Grisotiplastik

mest i administrationssättet. Eutanasi är förbjudet i Italien men terminal sövning med bensodiazepiner och morfin används.

Anhöriga tar liksom i Sverige ett stort ansvar för vården. De förefaller mycket välinformerade, också patienter-



Hocpicerum med anhörigfåtölj

na. Även i den palliativa vården fanns all dokumentation i hemmet med röntgenbilder, PAD-svar, operationsberättelse etc.

Vården under de allra sista dagarna skiljer sig inte från den svenska, det vill säga injektionsbehandling med smärt-



Bild överst: Lipofilling vid plastik

stillande och lugnande medel. Efter döden finns uppföljande samtal både i arbetsgruppen och för de anhöriga.

TAR STORT EGET ANSVAR

Hur fungerade då vårdkedjan för de italienska kvinnorna i Florens som drab-

... kliniken i fokus





Bild ovan: Natt över Ponte Vecchio

Bild tv: Palliativ doktorresa på väg till palliativ patient i hemmet.

bats av bröstcancer? Fanns det några skillnader jämfört med vårt svenska system?

Efter en initial känsla av kaos var det övergripande intrycket faktiskt att vårdkedjan fungerar mycket bra. Skillnaden är framför allt att kvinnorna tar ett mycket större eget ansvar för sin sjukdom. Patienten ansvarar själv för sin journal och sina röntgenbilder och de är väl insatta i sin sjukdom.

Det talades inte så mycket om krisreaktioner eller om hur patienterna hade det rent känslomässigt, men de patienter jag talade med sade sig kunna hantera detta själva med hjälp av sina anhöriga. Detta att hantera en cancerdiagnos är en familjesak, en uppgift för det egna nätverket, inte för sjukvården.

Själva samtalsmetodikerna skiljde sig från den svenska på så sätt att man väldigt ofta satt runt ett bord inne på undersökningsrummet. På mig verkade

detta först ytterst formellt, men efterhand såg jag att det var ett mycket respektfullt sätt att långsamt närma sig patienterna på. Först när man hade etablerat kontakt här förflyttade man sig till britsen för undersökning.

Mycket tid lades ner på den onkologiska kirurgen. Denna är tidskrävande och man har därför lång väntetid till operation. Detta kan kanske visa oss att vi bör se till att vi har de nödvändiga operationsresurserna innan vi inför detta överallt i vårt land.

Den palliativa delen av vårdkedjan fungerade på ett imponerande professionellt och empatiskt sätt – även här tog patient och anhöriga ett stort egenansvar. Den stora skillnaden är tillgången till volontärer, kanske något att ta efter även i vårt land.

EN OFÖRGLÖMLIG MÅNAD

Det var en fantastisk månad! Tänk att få delta i alla dessa onkologiska operatio-

ner i en operationssal fylld av pladdrande italienskor med espressobryggaren puttrandes ute i "sterilen" och med musiken på högsta volym.

Tänk att få susa bak på professorns scooter genom utkanterna av Florens med en jättelik dom framför oss och cypresser, olivträd och pinjeträd längs vägen till ett diagnostiskt center.

Tänk att få åka i den lilla bilen från det palliativa teamet i 100 km i timmen, med en "dottorresa" vid ratten ivrigt talandes i tre mobiltelefoner samtidigt, på väg till hembesök i palazzo, på gårdar och i små lägenheter.

Det har varit en oförglömlig månad. Jag har lärt mig mycket, inte bara medicinskt utan också rent mänskligt. Jag har också insett att det finns så många olika bra sätt att kommunicera på, inte bara det sätt jag själv är bekant med.

SUSANN PLATE, ÖVERLÄKARE, KIRURGIKLINIKEN, ARVIKA SJUKHUS





ANGIOGENESHÄMNING

effektivt komplement mot metastaserad bröstcancer

– Vår studie har visat att angiogeneshämning som komplement till etablerad cytostatikabehandling minskar risken för återfall och förlänger den progressionsfria överlevnaden för kvinnor med metastaserad bröstcancer. Vi vet dock ännu inte vilka kombinationer som är att föredra. Det säger dr **David Miles**, överläkare i medicinsk onkologi, Mount Vernon Cancer Centre i Middlesex, Storbritannien. Onkologi i Sverige träffade honom i samband med den 33:e ESMO-kongressen som hölls i Stockholm den 12-16 september.

David Miles har samordnat en internationell studie (AVADO) där angiogeneshämmaren bevacizumab (Avastin) gavs som tillägg till mitoshämmaren docetaxel (Taxotere) till kvinnor med metastaserad HER2-negativ bröstcancer. Tidigare studier har visat att bevacizumab kombinerad med paklitaxel (Taxol) till kvinnor med metastaserad bröstcancer förlänger den tid som sjukdomen hålls i schack (progressionsfri överlevnad, PFS).

Paklitaxel och docetaxel tillhör båda gruppen taxaner och är närbesläktade. Paklitaxel används mer i USA medan docetaxel-behandling är vanligare i Europa, Asien och Australien. AVADO är den första randomiserade, dubbelblinda

placebo-kontrollerade studien av bevacizumab i kombination med docetaxel.

BEVACIZUMAB I TVÅ DOSER

Bevacizumab är en monoklonal antikropp mot tillväxtfaktorn VEGF (vascular endothelial growth factor). Läkemedlet motverkar blodkärlsnybildningen (angiogenesen) och har därmed en hämmande effekt på tumörers tillväxt. Bevacizumab är numera ett etablerat komplement till cytostatika vid behandling av exempelvis tjock- och ändtarmscancer.

I AVADO-studien deltog totalt 736 kvinnor med metastaserad, HER2-negativ bröstcancer. De randomiserades till tre olika grupper. Förutom standardbehandling med docetaxel (100 mg/kvadratmeter) var tredje vecka fick den ena gruppen bevacizumab i dosen 7,5 mg/kg, medan den andra gruppen fick dubbelt så hög dos, 15 mg/kg. Den tredje gruppen fick standardbehandling med docetaxel plus placebo.

En uppföljning efter elva månader (mediantid) visade att den andel kvinnor som svarade på behandlingen (response rate) var 44 procent i gruppen som fick docetaxel plus placebo. Motsvarande siffra var 55 procent för dem som fick docetaxel plus den lägre dosen av bevacizumab (7,5 mg/kg). Resultatet var ännu bättre för de kvinnor som fick den högre dosen av bevacizumab (15 mg/kg); 63 procent svarade på behandlingen.

Även risken för sjukdomsprogression minskade för de kvinnor som fick bevacizumab, det vill säga deras tid till progress (progression-free survival) förlängdes. Jämfört med gruppen som fick docetaxel plus placebo var risken för sjukdomsprogression 31 procent lägre för de kvinnor som fick den lägre dosen av bevacizumab. För dem som fick den högre dosen var risken hela 39 procent lägre.

Ettårsöverlevnaden för placebogruppen var 73 procent, att jämföras med 78 procent för dem som fick bevacizumab 7,5 mg/kg och 83 procent för 15 mg/kg-gruppen. David Miles påpekar dock att studien inte var designad för att mäta överlevnad.

NÅGOT FLER BIVERKNINGAR

Enligt David Miles kunde de flesta biverkningar som förekom kopplas till behandlingen med docetaxel, och skillnaderna mellan de olika grupperna var inte stora. Totalt sett noterades dock något fler biverkningar i de grupper som fick

– Bevacizumab kombinerat med docetaxel förbättrar behandlingseffekten hos kvinnor med metastaserad HER2-negativ bröstcancer, säger David Miles.

båda läkemedlen. En biverkan som sättes i samband med bevacizumab var högt blodtryck, men detta kunde kontrolleras med medicinering. Den allvarligaste biverkningen var tarmperforation, som drabbade två kvinnor som enbart fick docetaxel och två kvinnor som dessutom fick bevacizumab.

– Som helhet har studien visat att tillägg av bevacizumab till standardbehandling är ett förhållandevis säkert alternativ, kommenterar David Miles. Det mesta tyder också på att den högre dosen av bevacizumab (15 mg/kg) är att föredra; den tycks förbättra behandlingssvaret utan att nämnvärt öka biverkningarna. Det är dock ännu för tidigt för att svara på om kombinationen docetaxel och bevacizumab är bättre än exempelvis paklitaxel och bevacizumab.

Det pågår en rad studier med bevacizumab som tilläggsbehandling vid olika former av bröstcancer. I en studie ges läkemedlet tillsammans med cytostatika i förebyggande syfte (adjuvant behandling) till kvinnor som opererats för tidig bröstcancer. I en annan studie provas bevacizumab mot HER2-positiv bröstcancer (en aggressiv form som drabbar cirka en femtedel av alla kvinnor som får bröstcancer).

Kommer bevacizumab i framtiden att ingå i allt fler behandlingskombinationer mot olika former av bröstcancer?

– Det får utvärderingen av de pågående studierna utvisa, svarar David Miles. Den begränsande faktorn vid kombinationsbehandling med olika cytostatika mot tumörsjukdomar är de negativa effekterna på benmärgen. Därför är det ur biverkningssynpunkt tilltalande om

man kan kombinera de för närvarande bästa cytostatikabehandlingarna med biologiska läkemedel, till exempel bevacizumab, som har andra verkningsmekanismer än cytostatika.

Kommer AVADO-studiens resultat att leda till ändrade behandlingsrutiner i den svenska sjukvården?

Frågan ställs till Thomas Hatschek, docent och överläkare vid bröst- och sarkomsektionen, Radiumhemmet, Karolinska universitetssjukhuset i Solna.

– Än så länge har Svenska bröstcancergruppen inte enats om någon enhetlig linje i den här frågan, så omfattningen av bevacizumab-behandling mot bröstcancer varierar i olika delar av landet, säger Thomas Hatschek. AVADO-studien bekräftar resultaten från en tidigare studie där bevacizumab gavs tillsammans med ett likartat cytostatikum (paklitaxel, Taxol). Det är helt klart att bevacizumab tillför något, men det är svårt att säga hur stor effekten är.

– Vi strävar efter att ge alltmer specifik och individualiserad behandling, och vi behöver därför mer information om vilka kvinnor med bröstcancer som har störst nytta av tillägg med bevacizumab. Det pågår flera studier som kan bidra till att ge svar på den frågan. I höst startar till exempel en svensk studie (PROMIX) där bevacizumab ges preoperativt i kombination med epirubicin och docetaxel. Här utvärderas bland annat om man med tumörbiologiska och radiologiska metoder kan förutsäga svaret på behandlingen med dessa läkemedel, avslutar Thomas Hatschek.

ANDERS NYSTRAND, LEG LÄKARE OCH MEDICINSK FRILANSJOURNALIST



CECILIA NYSTRAND, SKRIBENT OCH CIVILINGENIÖR I KEMI MED LÄKEMEDELSINRIKTNING



FRÅN OLIDLIG SMÄRTA TILL EFFEKTIV SMÄRTLINDRING PÅ NÅGRA MINUTER

SNABB ABSORPTION,¹ KORTVARIG EFFEKT²



NYHET FÖR GENOMBROTTSMÄRTA VID CANCER

AbstralTM
SUBLINGUAL FENTANYL RESORIBLETT

Löses upp på några sekunder.³
Verkar på några minuter¹

AbstralTM Förkortad förskrivningsinformation

Produktbeskrivning: AbstralTM (resoriblett, sublingual) 100 mikrogram fentanyl, 200 mikrogram fentanyl, 300 mikrogram fentanyl, 400 mikrogram fentanyl, 600 mikrogram fentanyl och 800 mikrogram fentanyl

N02AB03



Indikationer: Behandling av genombrottsmärtor hos patienter som redan behandlas med opioider som underhållsbehandling vid långvarig cancersmärta.

Dosering: Abstral skall endast administreras till patienter som betraktas som toleranta mot den opioidbehandling de får mot sin ihållande cancersmärta. Abstral sublinguala resoribletter skall administreras direkt under tungan och skall lösas upp helt och hållet utan att sväljas eller tuggas.

Initialt bör en Abstral-dos på 100 mikrogram användas, och därefter titreras upp efter behov med de olika tillgängliga dosstyckorna. Patienterna skall övervakas noggrant tills en optimal dos erhålls, d.v.s. en dos som ger adekvat analgesi med acceptabla biverkningar för varje episod av genombrottsmärtor.

När optimal dos har fastställts, eventuellt omfattande mer än en tablett, skall patienten underhållsbehandlas med denna dos, dock begränsad till maximalt fyra doseringstillfällen med Abstral per dag.

Användning till äldre samt speciella patientgrupper: Dostitreringen måste ske med särskild omsorg vid behandling av äldre samt patienter med nedsatt njur- och leverfunktion.

Kontraindikationer: Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.

Abstral är kontraindicerat till opioidnaiva patienter på grund av risken för livshotande andningsdepression. Uttalad andningsdepression eller grava obstruktiva lungsjukdomar.

Samtidig administrering av MAO-hämmare eller inom 14 dagar efter utsättande av MAO-hämmare.

Samtidig användning av blandade agonister/antagonister. Patienter under 18 år.

Varningar och försiktighet: Innan behandling med Abstral påbörjas är det viktigt att den behandling med långverkande opioid som patienten får för att kontrollera den ihållande smärtan har stabiliserats.

Efter upprepad administrering av opioider kan beroende utvecklas. Liksom med alla opioider finns det en risk för kliniskt signifikant andningsdepression associerad med användning av Abstral. Särskild försiktighet bör iaktas under dostitrering av Abstral hos patienter med kronisk obstruktiv lungsjukdom eller andra medicinska tillstånd som predisponerar för andningsdepression. Abstral skall endast administreras med yttersta försiktighet till patienter som kan vara särskilt utsatta för intrakraniella effekter av hyperkapni. Hos patienter med huvudskador kan det kliniska förloppet maskeras vid användning av opioider.

Försiktighet bör iaktas vid behandling av patienter med bradykardi, hypovolemisk hypotension, munsår eller mukositt.

Interaktioner: Fentanyl metaboliseras av CYP3A4. Läkemedel som hämmar CYP3A4-aktivitet, som makrolidantibiotika (t.ex. erytromycin), antimykotika av azoltyp (t.ex. ketokonazol, itraconazol) eller vissa proteashämmare (t.ex. ritonavir) kan öka biotillgängligheten för fentanyl genom att minska dess systemiska

clearance, och därigenom potentiellt förstärka eller förlänga opioideffekterna. Det är även känt att grapefruktjuice hämmar CYP3A4. Fentanyl bör därför ges med försiktighet om det administreras samtidigt med CYP3A4-hämmare. Samtidig användning av andra CNS-depressiva medel, såsom andra morfinderivat (analogika och hostdämpande), narkosedel, skelettmuskelrelaxerande medel, sederande antidepressiva, sederande H1-antihistaminer, barbiturater, anxiolytika (d.v.s. bensodiazepiner), hypnotika, antipsykotika, klonidin och närbesläktade substanser kan framkalla en ökning av de CNS-deprimerande effekterna. Andningsdepression, hypotension och djup sedering kan uppträda.

Alkohol potentierar den sederande effekten hos morfinbaserade analgetika; därför rekommenderas ej samtidig administrering av alkoholhaltiga drycker eller läkemedel och Abstral.

Graviditet: Säkerheten hos fentanyl vid användning under graviditet har ej fastställts. Fentanyl skall endast användas under graviditet i de fall det är absolut nödvändigt.

Fentanyl bör ej användas under värkarbete och förlösning (inklusive kejsarsnitt), eftersom fentanyl passerar över placenta och kan orsaka andningsdepression hos fostret eller det nyfödda barnet.

Amning: Fentanyl utsöndras i bröstmjölk och bör endast användas till ammande kvinnor om nyttan tydligt uppväger de potentiella riskerna för både moder och barn.

Trafik: Fentanyl kan nedsätta den mentala eller fysiska förmågan att utföra potentiellt farliga uppgifter som att framföra fordon eller använda maskiner. Patienter bör avrådas från att framföra fordon eller använda maskiner om de drabbas av yrsel eller dåsigheit eller upplever dubbelseende eller dimsyn medan de tar Abstral.

Biverkningar: De biverkningar som är typiska för opioider kan förväntas med Abstral. De allvarligaste biverkningarna är andningsdepression, hypotension och chock. Övriga mycket vanliga rapporterade biverkningar innefattar: Illamående, kräkningar, förstoppning, huvudvärk, somnolens/trötthet och yrsel. Se SPC-text för detaljer om dessa och andra biverkningar.

Förpackningar

Resoriblett, sublingual 100 mikrogram, 30 st i blister	Resoriblett, sublingual 400 mikrogram, 30 st i blister
Resoriblett, sublingual 200 mikrogram, 30 st i blister	Resoriblett, sublingual 600 mikrogram, 30 st i blister
Resoriblett, sublingual 300 mikrogram, 30 st i blister	Resoriblett, sublingual 800 mikrogram, 30 st i blister

För ytterligare information se: www.fass.se

Referenser

1. Data on file – Study SuF-002.
2. Lennernäs B *et al.* Br J Clin Pharmacol 2005; **59**(2): 249-253.
3. Bredenberg S *et al.* Eur J Pharm Sci 2003; **20**: 327-334.

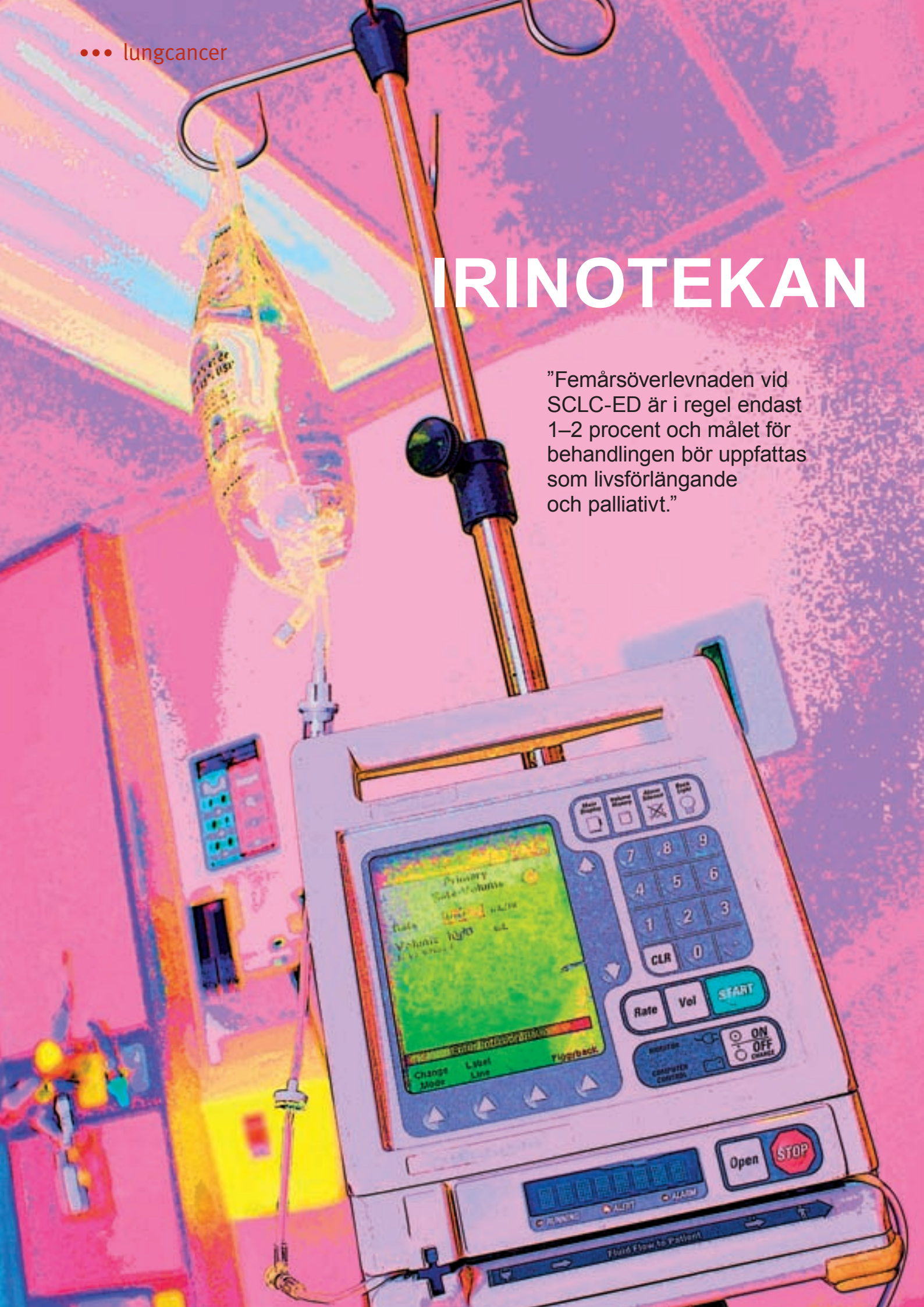
Datum för sammanställning: Augusti 2008

ProStrakan AB
Geijersgatan 2, 216 18 Malmö
Tel: 040-15 45 70

 **ProStrakan**
www.prostrakan.se

IRINOTEKAN

”Femårsöverlevnaden vid SCLC-ED är i regel endast 1–2 procent och målet för behandlingen bör uppfattas som livsförlängande och palliativt.”



vid småcellig lungcancer

Irinotekan är ett nytt alternativ till etoposid i kombination med platina vid spridd småcellig lungcancer, bättre än eller likvärt med etoposid. Efter att en japansk fas III-studie påvisat en markant överlevnadsvinst när etoposid ersattes med irinotekan i kombination med etoposid har flera nya studier slutförts. En nyligen publicerad norsk-svensk studie pekar i samma riktning som den japanska undersökningen. Docent **Sverre Sörensen** ger en lägesrapport.

Småcellig lungcancer (SCLC) är en aggressiv tumörsjukdom med hög spridningstendens och snabb progress. Den är känsligare för cytostatika än annan lungcancer och kemoterapi har en central roll i behandlingen. Trots initialt goda svar på cytostatika är återfallsrisken hög och långtidsprognosen dålig. Nästan alla patienter har eller har haft en stark exponering för tobaksrök.

SCLC utgör cirka 15 procent av nyupptäckt lungcancer i Sverige, vilket motsvarar omkring 500 nya fall per år. Sjukdomen utgjorde förr en större andel av all lungcancer, 20–25 procent. Den relativa minskningen har skett samtidigt som andelen adenocarcinom ökat i gruppen icke småcellig lungcancer. Ändrad cigarettedesign med minskad partikelstorlek, annan sammansättning av carcinogener och mer perifer distribution i lungorna är den troligaste orsaken till dessa förändringar.

Traditionellt används ofta en förenklad stadieindelning vid SCLC. Patienterna indelas i två grupper: begränsad respektive spridd sjukdom (limited disease respektive extensive disease). Det finns flera definitioner av dessa begrepp som skiljer sig åt i detaljer. I huvudsak innebär spridd sjukdom att metastasering påvisats utanför det område som består av en lunga, mediastinum och supraklavikulära körtlar. Runt två tredjedelar av patienterna har spridd sjukdom (SCLC-ED) vid diagnos.

TIDIGARE UTVECKLING

Utvecklingen av kemoterapi startade på 1960-talet, då man visade att cyklofosfamid i höga intermittenta doser förlängde överlevnaden vid småcellig lungcancer¹. Under tidigt 70-tal visades att monoterapi var underlägsen kombinationsterapi där cyklofosfamid gavs tillsammans med 2–3 andra läkemedel, som etoposid, doxorubicin, CCNU, metotrexat eller vinkristin.

Behandlingsresultaten nådde dock snart en nivå, där medianöverlevnad vid SCLC-ED för patienter i övervägande gott performance status låg omkring 9 månader, mot 6–8 veckor vid obehandlad sjukdom. Det initiala terapisvaret är oftast slående men risken för recidiv mycket hög. Femårsöverlevnaden vid SCLC-ED är i regel endast 1–2 procent och målet för behandlingen bör uppfattas som livsförlängande och palliativt.

Ett viktigt steg i utvecklingen av kemoterapi var införandet av platinabaserad behandling på 80-talet. Kombinationen cisplatin och etoposid är betydligt mer lämpad för integrering med strålbehandling mot torax än cyklofosfamidbaserad behandling. Randomiserade studier har visat en klar överlevnadsvinst när äldre kemoterapi som kombinationen cyklofosfamid, vinkristin och doxorubicin (alternativt med epirubicin i stället för doxorubicin) ersätts med cisplatin och etoposid vid begränsad sjukdom². Däremot ger den platina-

baserade kemoterapi ingen väsentlig fördel gentemot äldre cytostatikabehandling vid spridd sjukdom.

Terapeutiska framsteg vid SCLC under 90- och 00-talen har varit knutna till strålbehandling. Radioterapiens roll vid begränsad sjukdom etablerades på basis av metaanalyser av randomiserade studier³. Med kombinerad kemoterapi och torakal radioterapi uppnås inte bara förlängd korttidsöverlevnad utan också femårsöverlevnad i storleksordningen 10–20 procent vid begränsad sjukdom.

Profylaktisk hjärnbestrålning visades öka överlevnaden för patienter som får komplett remission⁴. År 2007 publicerades en randomiserad studie som visar förlängd överlevnad och minskad incidens av hjärnmetastaser hos patienter med SCLC-ED som uppvisat respons på kemoterapi⁵.

Karboplatin kan användas i kombination med etoposid som ett alternativ till cisplatin. Karboplatin är enklare att administrera polikliniskt och har en fördelaktigare icke-hematologisk biverkningsprofil. Till skillnad från icke småcellig lungcancer saknas hållpunkter för effektskillnader mellan cisplatin och karboplatin men de randomiserade jämförelserna är få^{6,7}.

IRINOTEKAN VID SCLC-ED

Kemoterapi vid SCLC-ED har således inte uppvisat några väsentliga framsteg under de senaste 30–35 åren. Det väckte

därför uppteckade när en japansk fas III-studie påvisade en markant överlevnadsvinst när etoposid ersattes med topoiso-meras I-hämmaren irinotekan i kombi-nation med etoposid⁸.

Studien presenterades första gången på ASCO-mötet i New Orleans i maj 2000. Antalet patienter var 154 och stu-dien hade avbrutits i förtid efter en inte-rimsanalys. Övre åldersgräns var 70 år och performance status 0–1. Medianö-verlevnad var 12,8 månader med irino-tekan och 9,4 månader med etoposid ($p=0,002$). Studien medförde inte någon ändring av global praxis men inspirerade till minst fyra nya fas III-studier med syfte att undersöka om resultatet kunde bekräftas. Tre av dessa har avslutats.

I en studie randomiserades 331 pa-tienter i förhållandet 2:1 till irinotekan och cisplatin (IP) respektive etoposid och cisplatin (EP)⁹. Skillnader förelåg i biverkningsprofil men inte i överlevnad. Median överlevnad var 9,3 (IP) respektive 10,2 månader (EP) ($p=0,74$). Orsa-ken till att resultaten från den japanska studien inte kunde reproduceras är oklar. Preliminära data från ytterligare en studie presenterades på ASCO-mötet i Chi-cago i juni 2008. Man använde där ex-akt samma doseringsschema som i den japanska studien. 671 patienter rando-miserades. Medianöverlevnad var 9,7 månader för IP och 8,9 månader för EP och skillnaden mellan överlevnadskur-vorna var inte signifikant ($p=0,3$).

IRIS-STUDIEN

I regi av de norska och svenska lungcan-cergrupperna initierades IRIS-studien, en akronym för IRInotekan vid Småcel-lig lungcancer. Planeringen startade ef-ter föredraget i New Orleans och den första patienten randomiserades i no-vember 2001. IRIS-studien jämförde kombinationen irinotekan och karbop-latin (IC) med peroralt etoposid och kar-boplatin (EC).

Studien hade ingen övre åldersgräns och ingen gräns för performance status. Patienter med hjärnmetastaser uteslöts inte. Doseringen av irinotekan skilde sig från de andra studierna. Läkemedlet gavs i en enda dos på 175 mg/kvadrat-meter dag 1 i varje treveckorscykel till-sammans med karboplatin. Etoposid gavs peroralt dag 1–5. Primärt effektmått var överlevnad och antalet patien-

ter beräknades till 200 på basis av en något mer försiktigt skattad överlev-nadsvinst än man fann i den japanska studien. Sekundära effektmått var livs-kvalitet, mätt med EORTC-schema, och frekvensen av komplett tumörregress.

I studien deltog 16 norska och 7 svenska sjukhus, som sammanlagt re-kryterade 138 respektive 82 patienter. Patientantalet ökades till 220 eftersom det visade sig att en del patienter måste uteslutas på grund av felaktig diagnos. Studien stängdes för inklusion i juli 2005. Databasen stängdes för analys drygt ett år senare. Studien har nyligen publicerats i *Journal of Clinical Onco-logy*¹⁰.

209 patienter var evaluerbara. 35 pro-cent var över 70 år och 47 procent hade performance status 2–4. Överlevnaden var sämre för patienter som fick EC (HR 1,41, 95 procent konfidensintervall 1,06 – 1,87)(se diagram). Medianöverlevna-den var 8,5 (IC) respektive 7,1 (EC) må-nader. Ettårsöverlevnaden var 34 (IC) respektive 24 procent (EC). För patienter med performance status 0–1 (bägg-e grupper sammanslagna) var medianö-verlevnaden 301 dagar.

Hematologisk toxicitet var likartad men diarré förekom som väntat oftare hos patienter som fick irinotekan. Livs-kvaliteten tenderade att vara bättre med irinotekan men skillnaderna var små.

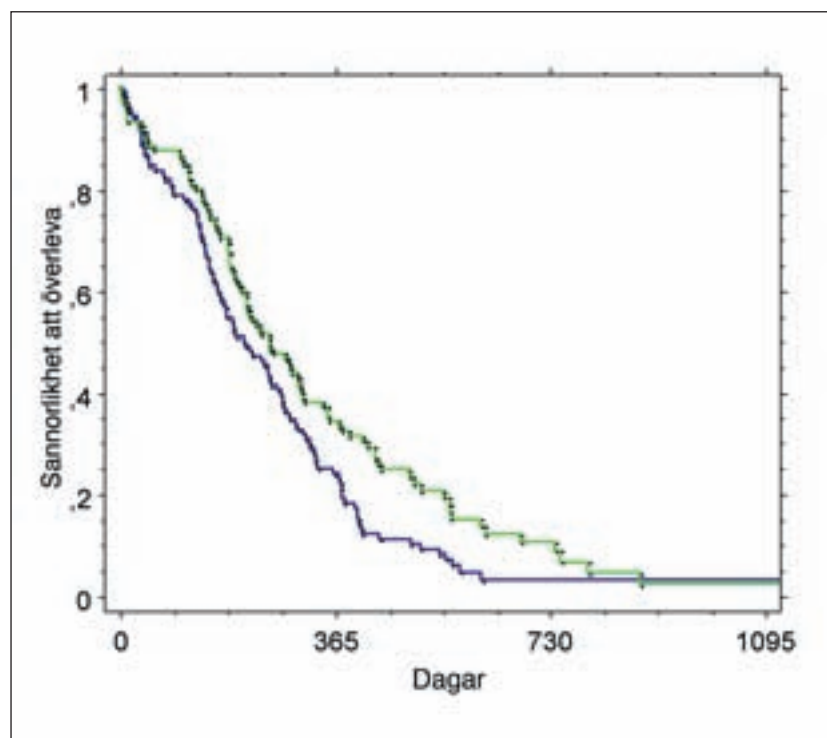
VÄRDEFULLT MED FLERA STUDIER

Behandlingens målsättning vid SCLC-ED är palliativt livsförlängande och pe-roralt etoposid ger färre dagar på sjuk-hus eller poliklinik för patienten än in-travenöst etoposid, eftersom läkemedlet måste ges flera dagar i följd.

Effekt på överlevnad av peroralt eto-posid i kombinationsbehandling är do-kumenterad i en randomiserad studie. Peroralt etoposid jämfördes där med me-totrexat som fjärde läkemedel tillsam-mans med cyklofosfamid, vinkristin och CCNU¹¹. Biotillgängligheten för pero-ralt etoposid är cirka 60 procent men med något ökad interindividuell varia-tion i AUC jämfört med intravenös be-handling. Med dubblerad dos i förhål-lande till den intravenösa ligger genom-snittlig AUC på samma nivå¹².

Resultaten av de fyra fas III-studierna illustrerar värdet av att flera randomise-rade studier belyser en likartad fråge-

ÖVERLEVNAD I IRIS-STUDIEN



Överlevnad från randomisering i IRIS-studien. Grön kurva = irinotekan plus karboplatin (IC), blå kurva = etoposid och karboplatin (EC).

ställning. Orsaken till de varierande resultaten är oklar. Farmakogenetiska skillnader har framkastats som en tänkbar förklaring. När det gäller extern validitet måste dock en studie i egen miljö tilldelas störst tyngd. I Japan ersattes kombinationen cisplatin och etoposid med cisplatin och irinotekan som standardbehandling vid SCLC-ED vilket är helt logiskt. På liknande sätt bör slutsatsen av IRIS-studien vara en rekommendation att använda irinotekan och karboplatin i behandlingen av patienter med SCLC-ED i vårt land.

En ytterligare randomiserad fas III-studie väntar på avslutning och analys. Denna startade när en randomiserad fas II-studie i Tyskland, som omfattade 70 patienter, visade signifikant längre pro-

gressionsfri överlevnad (PFS) med irinotekan och karboplatin än med etoposid och karboplatin vid SCLC-ED¹³. Median PFS var 9 respektive 6 månader ($p=0,03$). Fas III-studien, som har överlevnad som primärt effektmått, pågår och resultat emotses till nästa år.

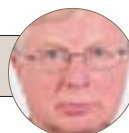
VIKTIGT MED UPPSLUTNING

IRIS-studien belyser också den kliniska akademiska forskningens svårigheter. En fas III-studie kräver omfattande arbetsinsatser för planläggning, ansökningar om tillstånd och anslag, monitorering, uppföljning och analys. Den randomiserade fas III-studien är guldstandard för värdering av ny behandling och behovet av förbättrad terapi vid småcellig lungcancer kan inte ifrågasättas.

IRIS-studien hade få exklusionskriterier. Antalet patienter med SCLC-ED i Norge under den tid då patienter inkluderades var i runda tal 600, i Sverige 900. Av dessa randomiserades i Norge cirka 23 procent, i Sverige cirka 9 procent. Information om studien hade spridits vid en serie regionala möten och konkurrensen från andra studier var liten. Svårigheterna att rekrytera patienter till akademiska kliniska lungcancerstudier har säkert flera orsaker men utgör ett allvarligt problem.

Nya randomiserade studier med intressanta frågeställningar vid småcellig lungcancer är på väg att starta i regi av den svenska lungcancergruppen och vikten av att få bred klinisk uppslutning kring dessa måste understrykas.

SVERRE SÖRENSEN, ÖVERLÅKARE, MEDICINKLINIKEN, LÄNSSJUKHUSET RYHOV, JÖNKÖPING OCH
DOCENT VID INSTITUTIONEN FÖR MEDICIN OCH HÄLSA, HÄLSOUNIVERSITETET, LINKÖPING



REFERENSER

- Green, R.A., et al., Alkylating agents in bronchogenic carcinoma. *Am J Med*, 1969. 46(4): p. 516-525.
- Sundstrom, S., et al., Cisplatin and etoposide regimen is superior to cyclophosphamide, epirubicin, and vincristine regimen in small-cell lung cancer: results from a randomized phase III trial with 5 years' follow-up. *J Clin Oncol*, 2002. 20(24): p. 4665-72.
- Warde, P. and D. Payne, Does thoracic irradiation improve survival and local control in limited-stage small-cell carcinoma of the lung? A meta-analysis. *J Clin Oncol*, 1992. 10(6): p. 890-5.
- Auperin, A., et al., Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *N Engl J Med*, 1999. 341(7): p. 476-84.
- Slotman, B., et al., Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 2007. 357(7): p. 664-72.
- Skarlos, D.V., et al., Randomized comparison of etoposide-cisplatin vs. etoposide-carboplatin and irradiation in small-cell lung cancer. A Hellenic Co-operative Oncology Group study. *Ann Oncol*, 1994. 5(7): p. 601-7.
- Lassen, U., et al., Superiority of cisplatin or carboplatin in combination with teniposide and vincristine in the induction chemotherapy of small-cell lung cancer. A randomized trial with 5 years follow up. *Ann Oncol*, 1996. 7(4): p. 365-71.
- Noda, K., et al., Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 2002. 346(2): p. 85-91.
- Hanna, N., et al., Randomized phase III trial comparing irinotecan/cisplatin with etoposide/cisplatin in patients with previously untreated extensive-stage disease small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2006. 24(13): p. 2038-43.
- Hermes, A., et al., Irinotecan plus carboplatin versus oral etoposide plus carboplatin in extensive small cell lung cancer - a randomized phase III trial. *J. Clin Oncol*, 2008. 26: 4261-67.
- Hirsch, F.R., et al., The superiority of combination chemotherapy including etoposide based on in vivo cell cycle analysis in the treatment of extensive small-cell lung cancer: a randomized trial of 288 consecutive patients. *J Clin Oncol*, 1987. 5(4): p. 585-91.
- Kroschinsky, F.P., et al., Pharmacokinetic comparison of oral and intravenous etoposide in patients treated with the CHOEP-regimen for malignant lymphomas. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2008. 61(5): p. 785-90.
- Schmitt, A., et al., A randomized phase II trial of irinotecan plus carboplatin versus etoposide plus carboplatin treatment in patients with extended disease small-cell lung cancer. *Ann Oncol*, 2006. 17(4): p. 663-7.

... palliativ vård



”Slutsatsen är att inställningen till livsuppehållande behandling inte skiljer sig åt mellan läkare och sjuksköterskor, men att det är en sak att ha en åsikt och en annan att agera.”

NÄR SKA PATIENTEN FÅ DÖ?

Överbehandling av patienter beskrivs av både läkare och sjuksköterskor som det största etiska problemet i sjukvården. Men det är i huvudsak sjuksköterskors erfarenheter av att livsuppehållande behandling drivs för långt som finns dokumenterad. Sjuksköterskor upplever att läkare fattar beslutet om begränsad behandling för sent. De känner en frustration när läkare inte vågar ta beslutet och tycker även att modet och viljan att fatta beslut skiljer sig markant mellan olika läkare. Ett förhållande som kan resultera i motstridiga beslut, som att en läkare avgör att dialys inte ska sättas in medan nästa läkare river upp beslutet och satsar fullt. Dylåka situationer skapar oro hos anhöriga, men också hos vårdpersonal. Sjuksköterskor upplever också en bristfällig kommunikation med läkare i dessa frågor.

För att få insikt i problemet ville jag först undersöka hur läkare resonerade i beslutsprocessen att begränsa livsuppehållande behandling. Därefter finna ut om läkare och sjuksköterskor sätter olika gränser för livsuppehållande behandling. Med hänsyn till bristen på kommunikation ville jag också pröva om etikronder kunde öka förståelsen mellan sjuksköterskor och läkare och stimulera till etisk reflektion.

Inom etikforskning används främst enkäter med slutna svarsalternativ för att klarlägga attityder och åsikter om hypotetiska patientfall. Jag har i stället valt att utgå från läkares och sjuksköter-

Läkares och sjuksköterskors inställning till livsuppehållande behandling skiljer sig inte åt. Däremot finns en tendens att läkare inte alltid följer sin åsikt utan ändå fullföljer behandlingen hellre än begränsar den.

Det visar sjuksköterskan och med dr Mia Svantessons avhandling *Postpone death? Nurse-physician perspectives on life-sustaining treatment and ethics rounds*. Hon har även provat etikronder för att förbättra kommunikationen och stimulera den etiska reflektionen om detta ämne. Resultatet styrker betydelsen av att samarbeta i mångprofessionella team vid beslutsfattande i livets slutskede.

skors perspektiv på autentiska patienter och har använt både kvalitativa och kvantitativa metoder.

LÄKARES BESLUTSPROCESS

I den första studien intervjuades 17 patientansvariga läkare på två sjukhus om beslutsprocessen att begränsa livsuppehållande behandling för intensivvårdspatienter. Läkarna verkade inom olika kirurgiska och medicinska specialiteter, varav en från hematologen. Intervjuerna utgick endast från en uppmaning:

”Berätta från första stund som Du fick vetskap om patientens existens fram till att beslut togs!”

Resultatet visade på en komplex och varierad bild av beslutsprocessen. Skilda resonemang och individuella skillnader visade sig. Två huvudsakliga inställningar kunde dock urskiljas i processen.

Den första inställningen var att rädda liv till varje pris, att sätta in alla tillgängliga resurser och beslutet om att begränsa behandling togs först vid insikten om att patientens liv inte gick att rädda trots full livsuppehållande behandling. Beslutet beskrevs som ett misslyckande.

Den andra inställningen var också att rädda liv, med skillnaden att övervägandet att begränsa behandling fanns med parallellt under hela processen. Kärnan i läkarnas beskrivningar var en process färgad av medicinska överväganden i diskussion med andra läkare. Patient, närstående eller sjuksköterskor syntes

inte ha någon avgörande roll i beslutsprocessen. Förloppet bildade ett mönster av fem stadier, men jag är försiktig med att lägga för mycket vikt vid resultatet, då jag nog inte riktigt fångat det i fenomenologisk mening, med den svåra metoden jag använde.

LÄKARE OCH SJUKSKÖTERS KOR LIKA

I den andra studien intervjuades läkare och sjuksköterskor på sju vårdavdelningar om sina åsikter om behandlingsnivå för ineliggande patienter. Det var kirurgavdelningar och avdelningar för kardiologi, njurmedicin, neurologi och en gynecologisk avdelning. Medicinska problem som dominerade var cancer, hjärt-, mag- och tarmsjukdomar. Totalt gjordes 224 intervjuer om sammanlagt 714 patienter. Vi kom oanmälda sex gånger under två år och intervjuade läkarna och sjuksköterskorna separat för de patienter de hade ansvar för den aktuella dagen. Huvudfrågan var om de ansåg att patienten skulle ha full behandling med alla åtgärder som förlänger livet, om de skulle ha begränsad behandling eller om de kände sig osäkra på behandlingsnivå. De fick ange skälen för sina åsikter och hur de bedömde patientens utsikter till överlevnad. Vi studerade också om det fanns dokumenterade beslut om begränsad behandling.

I 77 procent av fallen gjorde läkare och sjuksköterskor samma bedömning, att full eller begränsad behandling skulle ges. För resterande patienter tyckte de olika eller var osäkra på behandlingsnivå. För patienter med en förväntad överlevnadstid under ett år var samstämmigheten lägre, 63 procent, men oenigheten hade inte med yrket att göra.

Vår hypotes att sjuksköterskorna skulle vilja begränsa behandling för ett större antal patienter än läkarna verifierades inte. Läkarna ville begränsa behandling lika ofta som sjuksköterskorna. Dessutom ville läkarna begränsa livsuppehållande behandling för dubbelt så många patienter som det fanns dokumenterade beslut på.

I läkarnas och sjuksköterskornas argument för full respektive begränsad behandling kunde inget mönster skönjas i sättet att resonera. Det var inte så att läkarna främst hävdade medicinska skäl och sjuksköterskorna livskvalitet. Båda grupperna anförde i första hand medi-

cinska skäl för sitt ställningstagande, därefter kom livskvalitetsskäl.

För en tredjedel av patienterna togs åldersskäl upp och ett mindre antal nämnde patientens egen vilja som ett skäl. Den huvudsakliga skillnaden som noterades var att sjuksköterskorna i högre utsträckning än läkarna tog upp god funktionell förmåga (fysisk och kognitiv funktion, klara sig själv) som en anledning till full behandling.

Slutsatsen från de två första studierna är att inställningen till livsuppehållande behandling inte skiljer sig åt mellan läkare och sjuksköterskor, men att det är en sak att ha en åsikt och en annan att agera. Resultaten indikerar att läkare vill begränsa behandling för fler patienter än de tar beslut om och att det även finns stora individuella skillnader i inställning.

ETIKRONDER

Under arbetet med de två första studierna grodde idén om att genomföra etikronder. I den första studien lyste sjuksköterskorna med sin frånvaro i läkarnas berättelser och i den andra studien visades likartad inställning mellan läkare och sjuksköterskor, trots studier om sjuksköterskors upplevelse av motsatsen. I etisk vetenskaplig litteratur ses brist på kommunikation som en huvudorsak till konflikter om livsuppehållande behandling.

Vårdpersonal upplever också att det finns en brist på stöd att hantera etiska problem. För att främja ömsesidig förståelse och stimulera etisk reflektion valde jag att prova etikronder, en modell inspirerad av Mats G Hansson. Valet att diskutera verkliga patienter har två motiv, dels att ge realistisk komplexitet till den etiska analysen, dels visar studier att studenters lärande blir mer effektivt.

Etikronderna prövades för personal som vårdar dialyspatienter, för att de ofta följer patienterna en längre tid och för att den palliativa vården inte har kommit lika långt för dessa patienter som för patienter med cancer. Jag tror ändå att delar av resultatet kan överföras till andra specialiteter som vårdar svårt sjuka patienter. Tolv ronder under ett år genomfördes på njursektioner (vårdavdelning och dialysmottagning) vid tre sjukhus. Metoden innebar att en filosof ledde samtal om etiska problem i vården

av enskilda dialyspatienter. Filosofens uppgift var att hjälpa deltagarna att identifiera och analysera de etiska problemen kring varje patient, inte att föra samtalet till en konkret lösning. Målet var att ge personalen redskap att lösa framtida etiska problem på egen hand.

Framför allt deltog sjuksköterskor, läkare och undersköterskor, men även kuratorer, sjukgymnaster och arbetsterapeuter. Huvudproblemen handlade om hur länge man skulle fortsätta med livsuppehållande behandling och om patienter som inte samarbetade eller följde läkarens ordinationer.

Då europeiska studier saknas om klinisk etisk reflektion får denna utvärdering betraktas som en stor pilotstudie. Den kan främst ge kunskap om styrkor och svagheter för att kunna utveckla klinisk etisk reflektion ytterligare. Utvärderingen genomfördes i form av enkäter och intervjuer. 194 deltagare besvarade enkäter om uppfattningar om etiska problem före rond och insikter efter rond. Dessutom intervjuades elva sjuksköterskor och sju läkare om upplevelser av ronderna.

FRÄMJADE ÖMSESIDIG FÖRSTÅELSE

Resultatet visade att målet att främja ömsesidig förståelse verkade ha uppnåtts i högre utsträckning än målet att stimulera etisk reflektion. I intervjustudien framkom att i de ronder som upplevdes som positiva kände både läkare och sjuksköterskor att de nådde varandra och att etikronderna främst fungerade som en arena för att mötas över yrkesgränserna.

Sjuksköterskorna var imponerade över läkarnas öppenhet för kritik. Läkarna upplevde att de blev positivt berörda av den känsloladdade diskussionen och fann kritiken konstruktiv. Sjuksköterskorna upplevde en känsla av jämlikhet, att den vanliga hierarkin var som bortblåst. Läkarna insåg sjuksköterskornas stora behov av att höra deras skäl för fortsatt behandling och såg en möjlighet att förklara sig. Sjuksköterskorna förstod läkarnas känsla av maktlöshet i beslutsfattandet och svårigheten att förutsäga hur lång tid patienten har kvar att leva.

Andra positiva upplevelser var stimulans att tänka vidare, insikt om moraliskt ansvar, känslomässig avlastning och trygghet att agera. Deltagarna upplevde att filosoferna hjälpte dem att klar-

göra sina tankar, genom att strukturera tankeprocessen i steg. De uppskattade också att filosoferna genom sina provocerande frågor bröt deras invanda sätt att tänka.

Vad beträffar moraliskt ansvar insåg deltagarna att det inte bara var läkarnas ansvar för de uppkomna etiska problemen, alla hade ett moraliskt ansvar. Läkarna kände också ett moraliskt ansvar att fortsätta dialogen med sköterskorna om problematiska patienter och om frågor rörande livsuppehållande behandling.

Men det fanns också negativa upplevelser av ronderna. Dessa var förknippade med en känsla av oberördhet, främlingskap, förändringspessimism och en frustration över uteblivna lösningar. En del sjuksköterskor som från början var oerhört positiva till etikronder kände sig frustrerade över att de inte ledde fram till ett beslut, även om det aldrig var syftet.

”Internationella och nationella etiska riktlinjer förordar patientens delaktighet i beslut, men resultaten från denna avhandling och många andra studier visar låg patientdelaktighet.”

INSIKTER OM VIDGAT PERSPEKTIV

Alla deltagare fick besvara en enkät både före och efter etikronderna. Huvuddelen av de etiska problemen beskrivna i enkätsvaren före etikronderna var formulerade i enlighet med traditionell etik, det vill säga principetik. De främsta problemen var förknippade med delaktighet (principen att respektera autonomi) och att utsätta patienten för lidande (principen att inte skada). Enkät svaren efter ronderna om insikter om det etiskt problematiska visade ett oväntat resultat. Först tänkte jag att deltagarna inte svarade på frågan. Sedan började jag fundera på vad etisk reflektion egentligen är. De flesta av insikterna efter ronderna passade inte in i traditionell etik i meningen rätt och orätt, utan handlade mer om psykosociala insikter. Dessa liknade mer en hermeneutisk utgångspunkt till etisk analys. I korthet innebär hermeneutisk utgångspunkt att fokus är att förstå komplexiteten i situationen och

Denna symbol står för effektivitet



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

Indikation: Långvarig svår opioidkänslig smärta såsom smärta vid cancer. Narkotiskt analgetikum, NO2A A05. ♦ Beroendeframkallande medel. Iakttag största försiktighet vid förskrivning av detta läkemedel. Vid behandling med OxyContin® (oxikodon) kan reaktionsförmågan nedsättas. Detta bör beaktas då skärpt uppmärksamhet krävs, t ex vid bilkörning. OxyContin® depottabletter 5 mg, 28 st (172 kr), 10 mg, 28, 50 och 98 st (172, 270.50 resp 467.50 kr), 20 mg, 28, 50 och 98 st (298.50, 493.50 resp 885 kr), 40 mg, 28, 50 och 98 st (542.50, 926 resp 1609.50 kr) och 80 mg, 28, 50 och 98 st (1034, 1796.50 resp 3160.50 kr). R_s, F. Texten är baserad på produktresumé: 2003-07-04. ©: OxyContin är ett registrerat varumärke. För mer info se www.fass.se OxyContin® depottabletter ska sväljas hela, får ej tuggas, delas eller krossas.

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



Mundipharma AB • Mölndalsvägen 26 • 412 63 Göteborg
Telefon 031-773 75 30 • www.mundipharma.se

OxyContin®
oxikodon

att det innebär en tolkning genom att den är öppen för olika perspektiv. Detta kan leda till att man blir medveten om sina förutfattade meningar och ett nytt gemensamt perspektiv uppstår.

I den här studien illustrerades hermeneutisk utgångspunkt av insikter om ett vidgat perspektiv på patienten och en ökad medvetenhet om relationen till andra yrkeskategorier. Etisk reflektion i den kliniska verkligheten ger intryck av att skilja sig markant från traditionell etikundervisning om hypotetiska patientfall. Patienten finns i ett sammanhang där psykosociala aspekter och relationer till patienten och inom personalgruppen påverkar och gör problemet mer komplext.

VÄRDKONFERENS I FÖRSTA HAND

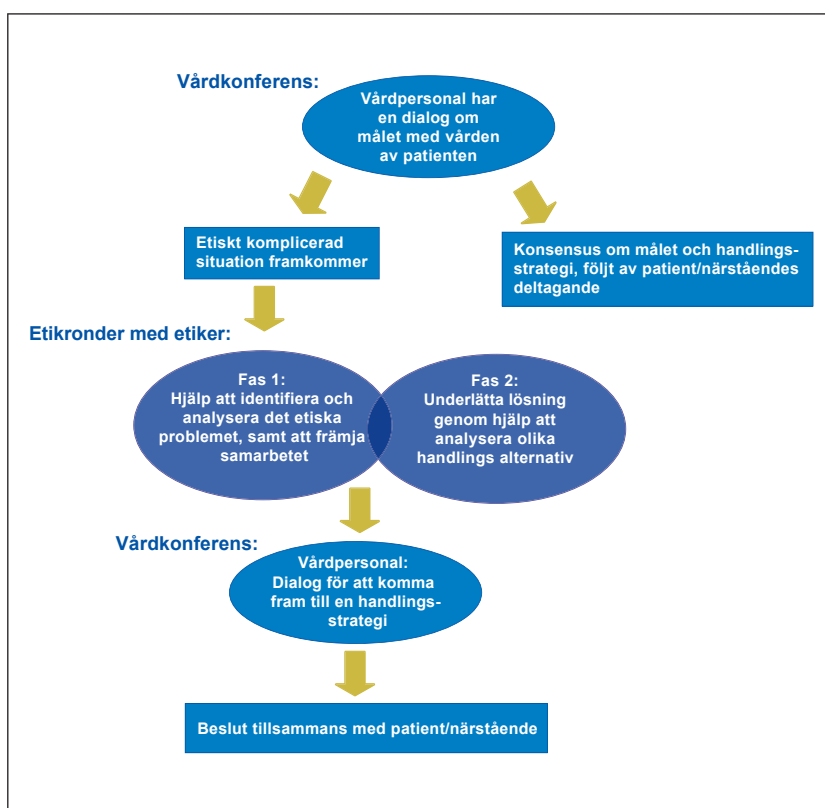
I den kvantitativa delen av enkäten uppgav 76 procent av vårdpersonalen att de fått nya insikter om den etiska problematiken i måttlig till hög grad. Däremot stimulerade inte ronderna till den etiska reflektion som deltagarna hade förväntat sig.

Orsak till uteblivna insikter efterfrågades också, men svaren var knapphändiga. Det som kom fram var att de saknade lösningar, att de redan hört allt tidigare från arbetskamraterna, att filosofen var för passiv, redan visste svaren eller inte kände patienten som var föremål för ronden.

Intervjustudien gav rikare kunskap om svagheter i ronderna. Det kom fram både organisations- och metodologiska problem, men det jag främst vill lyfta fram är förväntningarna på lösning. Sjuksköterskornas frustration över utebliven lösning har givit anledning till ett förslag att ändra modellen, för att hitta en balans mellan etisk analys, konflikt- och problemlösning (se figur).

Då huvudresultatet från de båda studierna var en önskan om att fortsätta teamdialogen och att nå ett gemensamt mål för vården av svårt sjuka patienter, är rådet till kliniker att anordna vårdkonferenser i första hand och i andra hand etikrond.

EN MODELL FÖR TEAMDIALOG OM VÅRDEN AV DEN SVÅRT SJUKA PATIENTEN



Men var kommer patientens självbestämmande in? Avhandlingen har endast behandlat personalens perspektiv. Internationella och nationella etiska riktlinjer förordar patientens delaktighet i beslut, men resultaten från denna avhandling och många andra studier visar låg patientdelaktighet. Dock kan delaktigheten vara komplicerad. Det finns patienter som är för sjuka att delta, vars vilja inte är känd och där anhöriga är oense. Det finns också patienter som inte vill delta och de som vill ha all behandling som är möjlig, även om den inte har någon effekt.

I dessa situationer måste läkaren inte bara ta ställning till ändamålsenligheten med behandlingen (om den kan förlänga livet), utan också till meningsfullheten som är en subjektiv värdering. Då kan vårdkonferenser eller etikrond med berörd personal bidra med fler perspektiv och ge en bättre helhetsbild av patienten som stöd för läkarens beslut.

I Svenska Läkaresällskapets etiska riktlinjer för beslut angående hjärt-lungräddning från år 2000 förordas samråd med berörd personal, men förvånande är att i deras riktlinjer vid ställningstagande om att avstå från och avbryta livsuppehållande behandling från år 2007 har samrådet med berörd personal fallit bort.

SLUTSATS

Kunskapen om att inställningen till livsuppehållande behandling inte beror på yrkestillhörighet kan bidra med att öka förståelsen och samarbetet mellan läkare och sjuksköterskor i denna laddade fråga. Resultaten styrker betydelsen av att samarbeta i mångprofessionella team vid beslutsfattande i livets slutskede.

MIA SVANTESSON, RESURSPERSON, PALLIATIVA KONSULTTEAMET OCH FORSKNINGSHANDLEDARE, KARLSKOGA LASARETT, SJUKSKÖTERSKA, SMÄRTSEKTIONEN OCH FORSKNINGSHANDLEDARE, VÅRDVETENSKAPLIGT FORSKNINGSCENTRUM, UNIVERSITETSSJUKHUSET ÖREBRO



björnkram fleecemössa choklad med kanelbullar
ppor jobbarkompisar sammanträde höstfärger sil
rdgubbar födelsedagar höstpromenader snart är
en fikapaus och varma kanelbullar björnkram fleec
oklad med kanelbullar solvarma klippor jobbarkom
manträde Signifikant förlängd överlevnad höstfär
nkram kan sägas på många sätt jordgubbar födels
stpromenader yoga dagishämtning fikapaus och
llar björnkram fleecemössa choklad med kanelbu
obarkompisar sammanträde höstfärger jordgubba
stpromenader yoga dagishämtning fikapaus och v
nelbullar björnkram fleecemössa choklad med ka
rma klippor jobbarkompisar sammanträde höstfä
rdgubbar födelsedagar höstpromenader yoga fika

Herceptin® [trastuzumab] är den enda behandlingen specifikt riktad mot HER2-positiv bröstcancer som har visat att den signifikant förlänger den sjukdomsfria och totala överlevnaden vid såväl tidig som metastaserad bröstcancer.¹⁻⁴



Ref: 1. Smith I, et al. Lancet 2007;369:29-36. 2. Marty M, et al. J Clin Oncol 2005;23:4265-74. 3. Slamon DJ, et al. N Engl J Med 2001;344:783-92. 4. Cook-Bruns N. Oncology 2001; 61 [Suppl 2]:58-66.

Herceptin® (trastuzumab) [L01XC03, R,F] är en monoklonal antikropp.

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

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

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

Beredningsform och förpackningar: Herceptin 150 mg. Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning trastuzumab. **Varningar och försiktighet:** Hjärtbiverkningar har observerats hos patienter som behandlats med Herceptin. Patienter som bedöms lämpliga för behandling skall därför genomgå hjärtundersökning och hjärtfunktionen bör kontrolleras regelbundet under Herceptinbehandlingen. Överkänslighetsreaktioner och allergiknandereaktioner inträffar vanligtvis under eller omedelbart efter den första infusionen. De flesta händelser inträffar inom 2,5 timmar efter starten av den första infusionen. Produktresumé uppdaterad 2007-04-24. För fullständig information och aktuellt pris, se www.fass.se.

*Hjärntumördagarna
28–29 aug 2008*

PATIENTPERSPEKTIV PÅ HJÄRNTUMÖRVÅRDEN

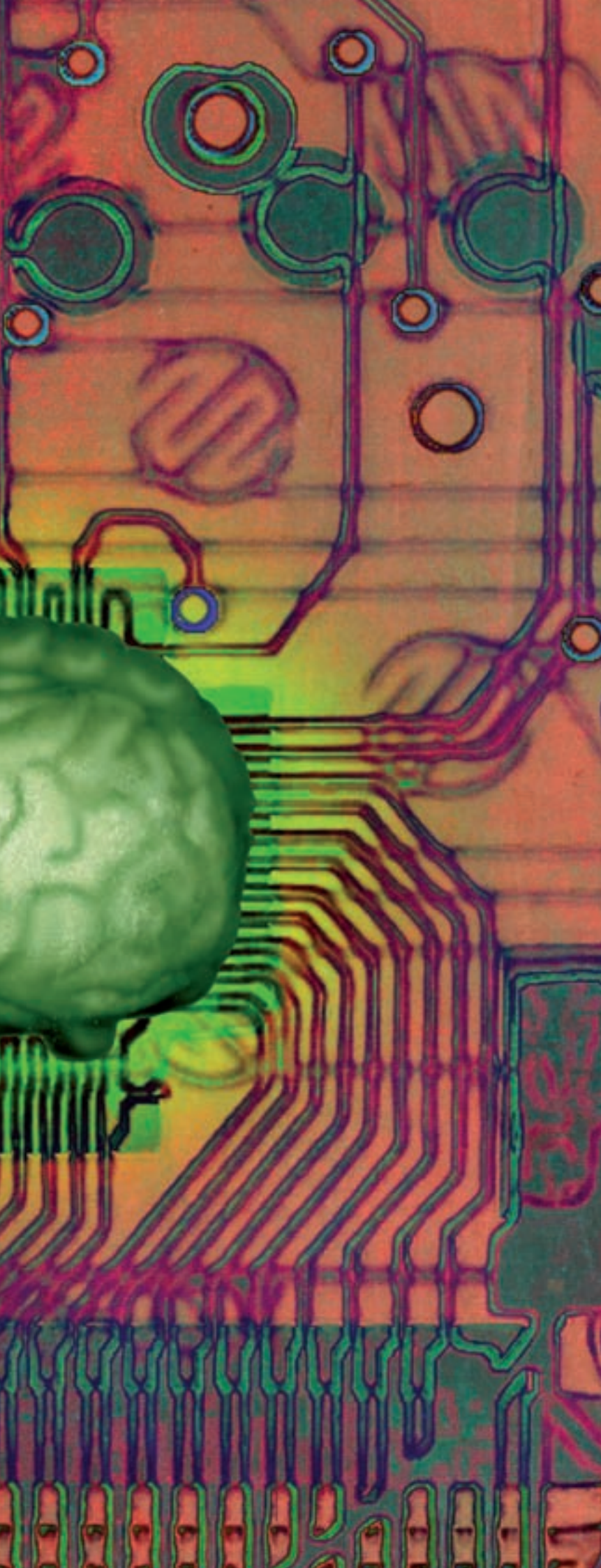
Vid årets Hjärntumördagar presenterades de senaste framstegen inom diagnostik och behandling med ett framåtblickande perspektiv den inledande dagen, som var öppen för allmänheten. Fyra patienter hade modet att ställa upp och berätta om sin upplevelse av sjukdomen och av sjukvården. Professionens dag ägnades åt psykosociala aspekter av hjärntumörssjukdomen och histopatologi. **Thomas Asklund** rapporterar från mötet.

För tredje året i rad arrangerade Nationella planeringsgruppen för CNS-tumörer Hjärntumördagarna på Hasselbacken i Stockholm. Liksom förra året riktade sig den första dagen till allmänheten och den andra dagen till professionen. TV-personligheten Staffan Ling modererade på ett mycket engagerande sätt allmänhetens dag, och de vetenskapliga föreläsningarna varvades med fyra patientintervjuer. Sveriges television sände allmänhetens dag i sin helhet en vecka senare.

MALIGNA HJÄRNTUMÖRER HOS VUXNA

En neuroradiologisk utredning utgör ett viktigt tidigt steg vid misstanke om hjärntumör. Vanligen görs datortomografi (CT), men komplettering med magnetresonanstomografi (MRT) kan behövas varför tillgång till MRT är betyd-





sefull. Dock framkom på mötet att tillgången till och utbildningen av neuroradiologer (röntgenläkare med inriktning på bild diagnostik av centrala nervsystemet, CNS) och neuropatologer varierar över landet och att det generellt sett råder brist på dessa specialister.

Motsvarande problem har nyligen lyfts fram inom bröstcancerdiagnostik med framtida förväntad brist på mammografiläkare. En försvagad cancerdiagnostik riskerar att leda till både försenad och bristfällig diagnostik och försämra patienternas möjlighet till framgångsrik behandling.

För säker diagnostik krävs ett vävnadsprov. Detta kan erhållas genom biopsi, eller genom en större operation. Ibland gör läget av tumören, till exempel i hjärnstammen, att varken operation eller biopsi kan utföras med tillräcklig säkerhet. Detta medför att ett beslut om aktiv onkologisk, potentiellt biverkningstyngd behandling, endast bygger på en sannolikhetsdiagnos, vilket givetvis inte är idealiskt.

Optimalt för behandlingsresultatet är att alla patienter med misstänkt eller konstaterad hjärntumör handläggs multiprofessionellt (av läkare, sjuksköterska, kurator med flera) och multidisciplinärt (av neurokirurg, neurolog, onkolog, neuropatolog och neuroradiolog) samtidigt. En gemensam konferens för diskussion av alla aktuella fall bör hållas minst en gång per vecka, vilket tycks äga rum redan i dag på de stora sjukhusen runt om i landet. Dock är det eftersträvänsvärt med ett ökat samarbete mellan sjukhus och regioner i landet, så att tillkomsten av nationella riktlinjer för diagnostik och behandling underlättas.

TIDIG BEHANDLING AV GLIOBLASTOM

Glioblastom är den vanligaste formen av hjärntumör hos vuxna. Den utgår från gliaceller, som utgör hjärnans så kallade stödjevävnad. Att det multidisciplinära samarbetet är viktigt vid behandling av denna hjärntumör, som är den med sämst prognos, avspeglar sig i att de mest framgångsrika behandlingsresultaten uppnås vid kombination av flera principer för diagnostik och behandling (biopsi eller helst operation, strålbehandling, cytostatika). Det har visat sig

att överlevnaden ökas stegvis när operation kompletteras med strålbehandling respektive temozolomid (Temodal).

Evidensen för adjuvant behandling med strålbehandling och Temodal kommer från den hittills största randomiserade studien på glioblastom (EORTC 26981/22981-NCIC CE3). I studien, som först publicerades 2005, deltog 573 patienter. Där randomiserades patienter mellan enbart strålbehandling upp till 60 Gy (30 fraktioner x 2 Gy) mot samma typ av strålbehandling med tillägg av Temodal (75 mg/kvadratmeter) dagligen under hela strålbehandlingsperioden. I den behandlingsarmen ingick också upp till sex kurer Temodal var

bidrog till att ordet bot användes vid mötet på ett mer aktivt och hoppfullt sätt än tidigare år. En så stor förbättring i överlevnad och som står sig så långt efter given adjuvant behandling är ovanlig inom modern onkologi.

I den förlängda uppföljningen har också setts att även för de grupper av glioblastompatienter med sämre prognos (på grund av hög ålder, påverkat allmäntillstånd vid diagnos eller de enbart biopserade) är kombinationsbehandlingen aktiv och ger signifikant bättre överlevnad. Därför bör man som ansvarig läkare snarare motivera om man inte initierar denna behandling än om man gör det.

Överläkare Sara Kinhult, onkologikliniken, Universitetssjukhuset i Lund, lyfte fram möjligheterna med läkemedelsbehandling vid recidiv. Temodal är ett alternativ vid mer sena recidiv, men om patienten redan fått Temodal (till exempel adjuvant) och recidivet kommit relativt kort tid därefter är sannolikheten lägre att Temodal kommer att vara effektivt. Därför har många olika läkemedel testats, men med relativt liten framgång.

Bland de nyare läkemedel som genomgått fas II-studier framhålls särskilt angiogeneshämmare som lovande. Framtida fas III-studier får visa om de goda responssiffror som setts kan bekräftas och om responssiffrorna kan "översättas" till förbättrad överlevnad och/eller livskvalitet.

Nytt för i år var också att hjärntumörer hos barn avhandlades. Docent Birgitta Lannering som är barnonkolog, verksam vid Sahlgrenska universitetssjukhuset och en av de ansvariga för det nya svenska forskningsnätverket NBCNS talade om utmaningarna inom pediatrik neuroonkologi. Tumörer i hjärnan drabbar, till skillnad från många andra cancerformer, människor i alla åldrar och är den näst vanligaste cancerformen bland barn och tonåringar (efter leukemi) med knappt 100 nya fall per år. Av barn som dör av cancer är de med CNS-tumör flest.

Fyra patienter hade modet att ställa upp och berätta om sin upplevelse av sjukdomen och av sjukvården. Att höra dem berätta om sina erfarenheter var en givande och gripande upplevelse. Vi fick höra exempel på fördröjd diagnostik, långvarig funktionsnedsättning efter operation och strålbehandling och problem med kontakter med Försäkringskassan. Tidvis förmedlades en väldigt ljus bild av patienterna, som lyfte fram god behandling, fina möten med sjukvårdspersonal och en positiv framtids-tro.

SÄRSKILDA UTMANINGAR

Docent Pär Salander, psykolog vid onkologikliniken, Norrlands universitetssjukhus, talade om de särskilda utmaningar som patienter och anhöriga går igenom i sjukdomens olika faser. Periodvis uppstår ofta problem i de nära relationerna, särskilt som krisbearbetningen kan gå

Tillgången till och utbildningen av neuro-radiologer (röntgenläkare med inriktning på bilddiagnostik av centrala nervsystemet, CNS) och neuropatologer varierar över landet och det råder generellt sett brist på dessa specialister."

fjärde vecka som underhållsbehandling en månad efter kombinationsbehandlingen.

Medianöverlevnad var 12,1 månader i strålbehandlingsgruppen och 14,6 månader i kombinationsarmen.

Än mer slående var skillnaden i tvåårsöverlevnaden som var 10 procent jämfört med 26 procent. Behandlingen med Temodal tolererades dessutom väl och livskvaliteten för patienterna var jämförbar i de båda behandlingsarmarna. Slut-satserna som drogs runt om i världen 2005 var att samtidig Temodalbehandling och radioterapi, följt av sex Temo-dalkurer, bör ses som den nya standard-behandlingen vid glioblastom.

Nya data med förlängd uppföljning av EORTC 26981/22981-NCIC CE3 presenterades på mötet och dessa har tidigare lagts fram på internationella kongresser 2007–2008: Femårsöverlevnaden för glioblastom var i kombinationsarmen (biopsi/operation + strålbehandling-Temodal + Temodal) 9,8 procent jämfört med 1,9 procent i armen med (biopsi/operation + strålbehandling). Dessa data

Det poängterades i det sammanhanget att:

- Det fortfarande finns regionala skillnader i hur många patienter med glioblastom som erbjuds behandling, men det börjar se ut som om dessa regionala skillnader jämnas ut.
- Hög ålder i sig inte får utgöra en avgörande faktor för behandlingsbeslut, varken på gruppnivå eller individuellt.
- Återfall fortfarande är vanligt, men att fler patienter än tidigare är vid gott allmäntillstånd när de får sitt recidiv, och därmed kan vara hjälpta av förnyad aktiv behandling.

BEHANDLING VID RECIDIV

Vid recidiv av gliom, oavsett grad eller typ av gliom, grundas behandlingsbeslut mycket på patientens allmäntillstånd respektive tidigare behandling. Reoperation kan alltid övervägas, med stereotaktisk strålbehandling som ett alternativ vid lokaliserade recidiv. Om fulldos fraktionerad strålbehandling inte givits tidigare kan det alltid övervägas.

olika fort hos de inblandade. Orimliga krav och förväntningar kan då ställas på den sjuke liksom på anhöriga, och denna obalans kan kräva professionell hjälp för att redas ut.

Hemsjukvårdens villkor beskrevs av överläkare Bertil Axelsson, med dr i palliativ medicin, Östersund, som hos döende hjärntumörspatienter har sett "personligheten dö före kroppen", vilket kan vara smärtsamt även för de anhöriga.

FÖR DIG SOM VILL VETA MER

- Svenska Hjärntumörföreningen, www.hjarntumorforeningen.se, där det också går att läsa om Brain Tumor Awareness week i oktober
- NBCNS, www.barncancerfonden.se/Forskning-Utbildning/Forskning/Sok-anslag/NBCNS

Kati Falk, psykolog vid Universitetssjukhuset i Lund, sammanfattade kunskapsläget kring hur man bör bemöta och tala till hjärntumördrabbades barn. Beroende på barnens ålder och mognad måste information "skraddarsys", men oavsett barnens ålder framhölls vikten av att de blir sedda och informerade och inte missriktat "skyddas" från negativa besked.

THOMAS ASKLUND, SPECIALISTLÄKARE, RADIUMHEMMET, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, SOLNA



multiferon®

human leukocyte interferon-alpha

Six α -subtypes in play

- Sex interferon α -subtyper: $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 8$, $\alpha 10$, $\alpha 14$, $\alpha 21$ ¹
- Potential för synergier mellan flera subtyper^{2,3}
- Låg risk för resistensutveckling^{3,4}
- Nu som förfylld spruta med reducerad nåldiameter och specialslipning för optimal hudpenetration och minskad smärta

Multiferon® humant leukocyt interferon-alfa.

Indikationer: Malignt melanom: Adjuvant behandling av högriskpatienter med kutant melanom, stadium IIb-III, efter initialt 2 cykler av dacarbacin (DTIC). Andra indikationer: Behandling av patienter, som initialt svarat på behandling med rekombinant interferon-alfa men uppvisar terapivikt, sannolikt orsakad av neutraliserande antikroppar.

För fullständig information samt priser och förpackningsstorlekar se www.fass.se. Senaste översynen av informationen 2008-01-30.

Referenser: 1. Stadler, R., et al. Acta Oncologica 2006;45:389-399. 2. Yamamoto, S., et al. Hepatology Research. 2002;24:99-106. 3. Ruuth et al, Anticancer research 2007;27:2109-2114. 4. Santantonio T et al. Journal of Hepatology 2006;45:758-761.



SWEDISH ORPHAN
INTERNATIONAL

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



I många decennier har man ansett att cancer är en genetisk sjukdom, därför att man ser större eller mindre genetiska förändringar i alla typer av cancerceller. De observerade genetiska förändringarna kan också i många fall, åtminstone delvis, leda oss till en förklaring av den speciella fenotyp som en given cancercell uppvisar.

Råder det då något tvivel om att det är en genetisk sjukdom? Detta är en definitionsfråga. Är det slutresultatet som ska avgöra vad man kallar den, eller är

det de första händelser som tippade en normal cell mot den väg som ledde till cancer? En ökande kunskap ger nu vid handen att tidiga förändringar som inte rör cellkärnans primära DNA-sekvens också kan ligga bakom uppkomst och progression av cancer. Cancer är då också en epigenetisk sjukdom.

Vad är då epigenetik? Epi är ett grekiskt ord som har lite olika betydelse: "på", "vid", "på grund av", "i tillägg", "utanpå". Den betydelse av epigenetik som är mest relevant är "utanpå" eller

"förutom" den rena genetiken, arvsmassan. Det är enkelt uttryckt egenskaper i arvsmassans funktion som kan överföras till dottercellerna genom nästa celledning, men som inte direkt hänför sig till DNA-sekvensen. Samtidigt är DNA-sekvensen en förutsättning för att epigenetiken ska kunna fungera.

Varje cellkärna innehåller cirka två meter DNA, om man drar ut det i sin fulla längd. Denna molekyl är hos människan uppdelad och packad i 22 autosomala kromosomer och två könskromo-



Är cancer en genetisk sjukdom? Ja, det håller nog de allra flesta med om. Men med ökande kunskap om tidiga förändringar som inte rör cellkärnans primära DNA-sekvens börjar även epigenetiken komma i förgrunden i diskussionen om vad som leder fram till en cancercell.

Epigenetiken är det "program" som styr cellens utveckling från stamcell till differentierad cell och som när det går fel kan leda till cancer. Forskningen på epigenetikens område gör stora framsteg och det är säkerligen här som de nya stora genombrotten kommer att ske inom diagnostik och terapi för både cancer och andra sjukdomar, skriver professor **Tomas Ekström**, Karolinska institutet.



EPIGENETIK OCH CANCER

somer. Det finns uppskattningsvis 20 000–25 000 gener i vår arvs massa, och då utgör generna bara några procent av den totala mängden DNA, resten av DNA tror man numera delvis har reglerande funktioner.

Packningen av vårt genom är oerhört effektivt, en förutsättning för att den ska få plats i kärnan. DNA-molekylen är först upplindad runt nukleosomer som består av histonproteiner. Dessa strukturer tvinnas sedan till en alltmer tät och komplicerad struktur, kromatinet (figur

1). Den effektiva packningen fungerar dock också som en regulator av genuttryck.

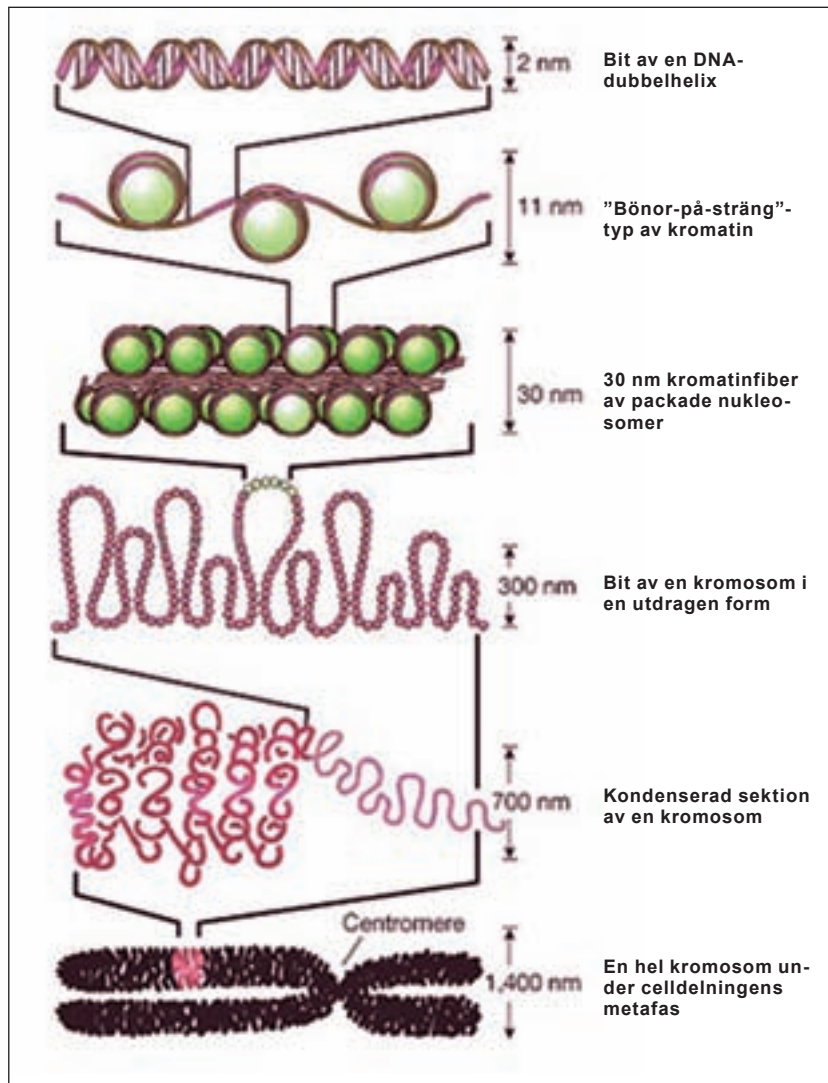
REGLERING AV KROMATIN

Det är här epigenetiken kommer in. Olika celltyper använder olika gener, eller genprogram, vid givna tidpunkter och efter givna stimuli. Kromatinets kemisk-fysikaliska struktur innebär också en garant för att detta kan ske. Det tillåter genuttryck på vissa ställen i genomet medan andra är stängda allt efter

celltyp och situation, så att cellens specificitet och dynamiska fenotyp kan säkerställas. De mekanismer som reglerar genomets förmåga till uttryck är de epigenetiska kemiska modifieringar av DNA och dess associerade histonproteiner, som påverkar kromatinets fysikaliska struktur och förutsättningar för gentranskription.

Modifieringarna består i metylering av cytosin (5-metylcytosin) i DNA där cytosin följs av en guanin, så kallade CpG-sekvenser. DNA-metylering är den

BILDANDET AV KROMATIN



Figur 1. DNA-spiralen rullas upp på nukleosomer bestående av histonproteiner. Dessa packas ihop och antar en allt tätare struktur som till slut bildar en kromosom. Kromosomen är avbildad så som den ser ut i metafase. Tjockleken på DNA och den förtätade nukleosomstrukturen anges i nanometer (nm).

mest studerade epigenetiska modifieringen i cancer. Ofta är metylerade loci, om de existerar i geners promotorregioner, tystade. (En gens promotor är den DNA-sekvens före själva genen som krävs för att starta dess uttryck). Detta ser man ofta i promotorer för till exempel tumörsuppressorgener i cancerceller. Cancerceller uppvisar dock på global nivå oftast en lägre DNA-metyleringsgrad än normala celler, vilket kan leda till genomisk instabilitet som skapar genetiska avvikelser.

Även om DNA-metylering ofta betyder undertryckande av gener, är det inte alltid sant och dess effekter kan vara svårtolkade. Detta ser man till exempel i den genomiskt präglade genen för

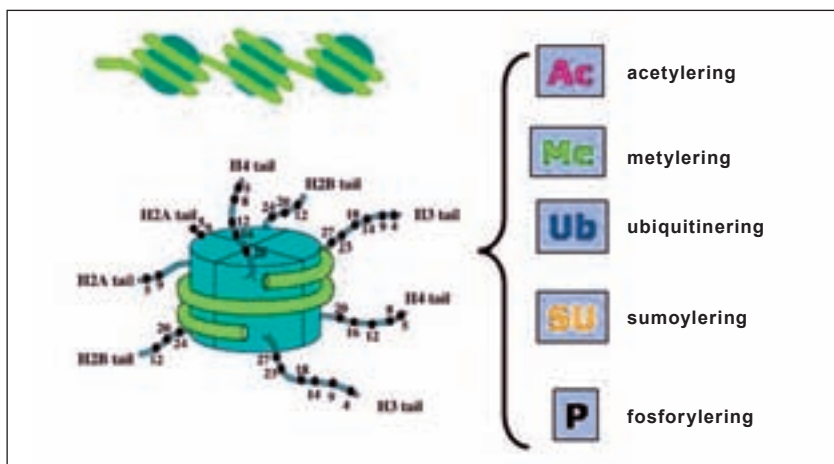
IGF2, som kodar för tillväxtfaktorn insulinlik tillväxtfaktor 2 (IGF-II), ett protein som många cancertyper använder för sin tillväxt. Präglings innebär att endast en bestämd föräldraallel på autosomer är uttryckt. I fallet *IGF2* är det den allel som kommer från pappan som är aktiv. Mammans är tystad genom epigenetiska mekanismer i en allel-specifikt differentiellt metylerad region (DMR) långt från själva promotorn.

I vissa typer av cancer metyleras bägge allelerna i DMR, i stället för som i normalfallet där bara den som kommer från pappan metyleras, vilket får till följd att *IGF2*-genen också aktiveras från den normalt tystade allelen. Har en dubbel gendos någon betydelse för cancer-tillväxt? Ja troligen, eftersom IGF-II normalt är till 99 procent uppbundet av bindarproteiner som modulerar dess biologiska effekt. En dubbling av IGF-II utan motsvarande ökning av bindarproteiner kan teoretiskt innebära en hundrafaldig biologisk effekt.

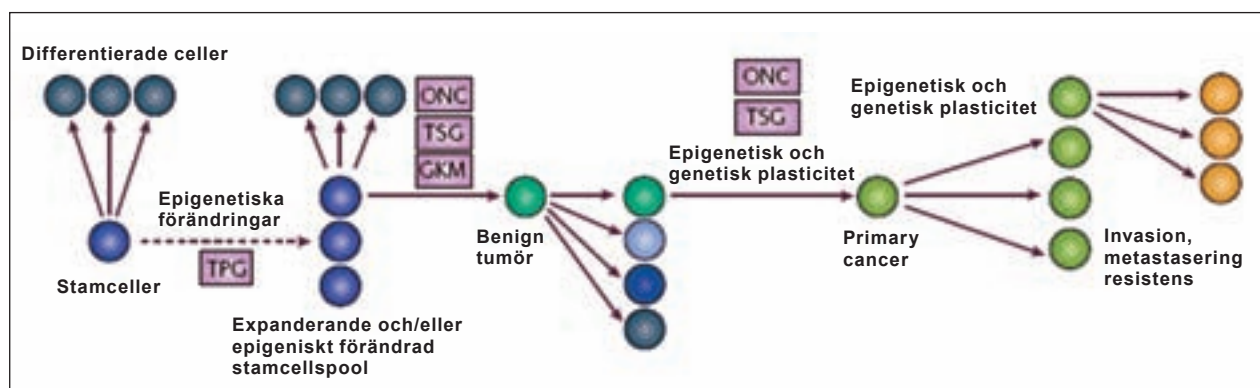
I detta fall kan alltså DNA-metylering på ett specifikt ställe i genomet orsaka en kraftigt positiv effekt på cellers tillväxt. Det är alltså viktigt att cancerforskare inte endast fokuserar sin metyleringsanalys på promotorregioner i tumörsuppressorgener.

Histonproteinerna är också modifierade med metylering, fosforylering, acetylering, med mera på många av sina aminosyror (figur 2). Modifieringar med till exempel fosforylering är mål för kinaser och fosfataser och troligen intimt sammankopplade med cellers intracel-

MODIFIERINGAR AV HISTONER



Figur 2. Histonproteiner kan modifieras på en rad olika sätt med specifika enzymer. Modifieringarna bestämmer kromatinets fysikaliska och därmed biologiska egenskaper.



Figur 3. Den epigenetiska stamcellsmodellen i tre steg för uppkomst av cancer: 1) Stamceller (progenitorceller) genomgår epigenetiska förändringar som ger ändrade förutsättningar för cellernas tillväxt i sin specifika miljön genom felreglering av tumör-progenitor-gener (TPG). Detta kan bero på förändringar i växelverkan mellan miljön och cellernas epigenom. 2) En så kallad gate keeper-mutation (GKM), repression av en tumör-suppressorgen (TSG) och/eller rearrangemang av onkogener. Cellerna kan börja expandera genom högre tillväxthastighet vilket ökar risken för cancer. 3) Epigenetisk och genetisk instabilitet leder till ökad risk för tumörbildning med epigenetisk och genetisk plasticitet, metastasering, invasion och läkemedelsresistens.

”En grundläggande egenskap hos epigenetiska mönster i differentierade celler under normala förhållanden är att när de en gång etablerats behåller de detta mönster resten av cellens liv, även genom eventuella celledelningar.”

lulära signalvägar. Dessa kan alltså vara ansvariga för både långvarig och snabb dynamisk reglering av gener¹. Modifieringarna av histonerna samverkar också nära med metylering av DNA.

Alla dessa modifieringar är förstås reglerade, och vissa är beroende av varandra på ett kooperativt sätt så att modifiering på en aminosyra kan påverka aminosyragrannens förmåga att bli modifierad, positivt eller negativt. Ett komplext mönster av histonmodifieringar existerar på så sätt. Mönstret av modifieringarna i tid (celldifferentieringsfas), och rum (locus i arvsmassan), har i hypoteser antagits vara en ”epigenetisk kod”².

Mönstret är unikt för varje celltyp och fungerar som ett ”cellminne” eller en ”cellidentitet” eftersom det återuppträffas vid varje celledelning (under förutsättning att cellen inte differentierar, vilket förstås innebär förändringar i det epigenetiska mönstret). Eftersom kooperativitet mellan modifieringarna existerar, var och en beroende av celltyp och aktuellt tillstånd, uppstår astronomiska

kombinationsmöjligheter. En grundläggande egenskap hos epigenetiska mönster i differentierade celler under normala förhållanden är dock att när de en gång etablerats behåller de detta mönster resten av cellens liv, även genom eventuella celledelningar.

HUR UPPSTÅR MÖNSTREN?

Det befruktade ägget är den första och fullständigt omnipotenta stamcellen. Här styrs, med hjälp av de proteiner som finns i äggcellen och de givna förutsättningar som DNA-sekvensen innebär, det grundläggande epigenetiska mönster som ska tillåta dotterceller att efter ett visst antal delningar gå in i olika genprogram utmed olika differentieringslinjer. Stamcellen är här ”öppen för förhandling” och genomet är alltså i början permissivt för alla geners uttryck. Allteftersom differentiering till specialiserade celltyper sker, ändras det epigenetiska mönstret och fungerar som ett ”lås” mot en tillbakagång till ett tidigare stadium och fungerar därmed som en differentieringsguide.

Utvecklingen till en slutdifferentierad cell är beroende av den omgivande miljön. Det är denna som signalerar till cellkärnan vilka beslut som ska tas. För att ett beslut ska kunna tas måste troligen cellkärnans kromatin vara förberett på dessa signaler genom att ha ”rätt” epigenetiskt mönster, det vill säga specifika modifieringar av histoner och metylering av DNA vid specifika loci, så att signalen har möjlighet att starta en aktivitet. Det kan gälla aktivering av gener eller avstängning.

Det finns hypoteser att om fel signaler kommer till kärnan kan cellen, eller om den har en defekt i det epigenetiska mönstret, bli permissiv för signalerna i fel loci, och reagera genom att reglera ”fel” genprogram. Detta kan troligen uppstå om cellen så att säga är på fel plats vid fel tidpunkt. Om detta är sant kan alltså cellens miljö, eller nisch, tillsammans med epigenomet styra genomet och vad som ska startas eller stängas av. Hypotesen – för det är ännu inte helt klarlagt – blir starkare om man involverar stamceller i förloppet. En nyligen framlagd teori bygger på att de första förändringarna som sker i celler på väg till cancer i många fall kan vara epigenetiska³ (figur 3).

Nya data har också givit vid handen att cancer uppstår ur så kallade cancer-stamceller, kanske särskilt viktigt vid recidiverande cancer. Normala stamceller har som nämnts ett epigenetiskt mönster som är generellt öppet, eller

"Allteftersom differentiering till specialiserade celltyper sker, ändras det epigenetiska mönstret och fungerar som ett "lås" mot en tillbakagång till ett tidigare stadium och fungerar därmed som en differentieringsguide."

tillåtande, för transkription. Cancerstamceller har visat sig ha divergerat från sitt normala epigenetiska tillstånd och antagit en kombination av histonmodifieringar som skapar tystat kromatin i viktiga gener, till exempel tumör-suppressorer⁴. Cancer kan på så sätt uppstå på grund av att genomet förändras funktionellt.

Senare förändringar i cancerns utveckling involverar genomisk instabilitet, åtminstone delvis beroende av ett undermetylerat DNA, och visar sig i en mängd olika kromosomala avvikelser; deletioner, amplifieringar och substitutioner.

Ett illustrativt och intressant exempel på epigenetikens kraft och betydelse för normal och patologisk fenotyp visas i experimentet av Li et al.⁵, där man implanterade en cellkärna från en medulloblastomacell i en äggcell från mus och överförde det till livmodern. Den epigenetiska omprogrammering som äggcellen utförde av cancerkromatinet, tillät cancergenomet att utveckla ett tidigt musembryo. Uppenbarligen finns det åtminstone i vissa cancerceller fortfarande en inneboende möjlighet till en delvis korrekt genetisk reglering. Dess arvs-massa behöver bara omprogrammeras.

MÅL FÖR CANCERTERAPI

Som förklarats i det ovanstående kan förändringar i det epigenetiska mönstret alltså påverka såväl uttrycket av gener som stabiliteten av genomet. Detta gör epigenomet till ett intressant mål för cancerterapi⁶. "Reprogrammering" av kromatinets epigenetiska mönster kan få celler att anta såväl högre differentieringsstadier – det vill säga återstarta tystade genprogram – som att påverka cancerstamcellers förmåga till patologisk tolkning av genomet.

I sådana fall kan man mycket väl tänka sig att läkemedel som modifierar epigenomet kan "styra upp" cancercellens arvsmassa så att den antingen antar en mindre malign form, eller att den får cellens ursprungliga identitet att "vakna upp" och inse att det finns så mycket genetiska problem att programmerat självmord (apoptos) krävs.

Läkemedel som redan i dag finns i den kliniska verkligheten är histondeacetylshämmare och DNA-metyleringshämmare. Sålunda används histondeacetylshämmaren Vorinostat (suberoylanilide hydroxamic acid) mot kutant T-cellslymfom och DNA-metyleringshämmaren 5-azacytidin mot högrisk myelodysplastiskt syndrom (MDS). Med större detaljkunskap och mer specifika läkemedel kan man också se framför sig kombinationsbehandling med till exempel både DNA-metyleringshämmare och histondeacetylshämmare, eftersom DNA-metylering och histondeacetylering är intimt sammankopplade⁷.

Frågan varför epigenetisk stabilitet kan gå förlorad i cancer är fortfarande inte besvarad. En gammal diskussion, som genom epigenetikens frammarsch nu har givit forskningen "molekylära handtag", är sambandet arv/miljö. De epigenetiska mönster som återfinns i genomet kräver förstås tillgång till substrat. Exempelvis kräver metylering av DNA och histoner tillgång till metyldonormolekyler, molekyler som kan bidra med metylgrupper. Dessa kommer från metabolismen av metionin och involverar bland annat folsyra och vitamin B12. Näringsstatus kan alltså direkt påverka epigenetiska mönster. Detta har experimentellt visats i mus⁸ och spekulerats om även för människa.

Kan vi då teoretiskt sett anpassa dieten så att metyldonormängden blir opti-

mal? Det faktum att både DNA och histonmetylering kan verka både aktiverande och undertryckande beroende på sammanhanget och var det sker, gör denna fråga ytterst komplicerad.

För att upprepa frågan. Är cancer en genetisk sjukdom?

Svaret är: Den är förstås både genetisk och epigenetisk. Genomet är inte funktionellt utan epigenetik, medan epigenetiken uppenbarligen saknar betydelse utan ett genom och genetiska mekanismer. Forskningen på epigenetikens område gör stora framsteg och det är säkerligen här som de nya stora genombrotten kommer att ske inom diagnostik och terapi för både cancer och andra sjukdomar.

REFERENSER

1. Nowak, S.J., and Corces, V.G. (2004). Phosphorylation of histone H3: a balancing act between chromosome condensation and transcriptional activation. *Trends Genet* 20, 214-220.
2. Jenuwein, T., and Allis, C.D. (2001). Translating the histone code. *Science* (New York, N.Y. 293, 1074-1080.
3. Feinberg, A.P., Ohlsson, R., and Henikoff, S. (2006). The epigenetic progenitor origin of human cancer. *Nature reviews* 7, 21-33.
4. Ohm, J.E., McGarvey, K.M., Yu, X., Cheng, L., Schuebel, K.E., Cope, L., Mohammad, H.P., Chen, W., Daniel, V.C., Yu, W., et al. (2007). A stem cell-like chromatin pattern may predispose tumor suppressor genes to DNA hypermethylation and heritable silencing. *Nature genetics* 39, 237-242.
5. Li, L., Connelly, M.C., Wetmore, C., Curran, T., and Morgan, J.I. (2003). Mouse embryos cloned from brain tumors. *Cancer research* 63, 2733-2736.
6. Schneider-Stock, R., and Ocker, M. (2007). Epigenetic therapy in cancer: molecular background and clinical development of histone deacetylase and DNA methyltransferase inhibitors. *IDrugs* 10, 557-561.
7. Rountree, M.R., Bachman, K.E., Herman, J.G., and Baylin, S.B. (2001). DNA methylation, chromatin inheritance, and cancer. *Oncogene* 20, 3156-3165.
8. Waterland, R.A., and Jirtle, R.L. (2003). Transposable elements: targets for early nutritional effects on epigenetic gene regulation. *Molecular and cellular biology* 23, 5293-5300.



Resultaten från ATAC-studien*
har analyserats vid 100 månaders
medianuppföljning och visar

Fortsatt goda nyheter

Arimidex är statistiskt signifikant bättre än tamoxifen
vad gäller:

- minskad risk för alla typer av återfall med **24%**
(absoluta tal 4,8 % HR 0.76 (0,67–0,87), $p=0.0001$)
- ökad sjukdomsfri överlevnad med **15%**
(absoluta tal 4,1% HR 0.85 (CI 0,76–0,94), $p=0.003$)
- minskad risk för kontralateral bröstcancer med **40%**
(absoluta tal 1,7% HR 0.60 (0,42–0,85), $p=0.004$)
- minskad risk för fjärrmetastaser **16%**
(absoluta tal 2,4% HR 0.84 (0,72–0,97), $p=0.022$)

Vinsterna med Arimidex kvarstår och ökar även efter
lång tids uppföljning. Det läkemedelsval du gör från
start har betydelse de kommande nio åren.



Arimidex® R_x (F) (anastrozol) SPC 2007-10-11. Aromatashämmare. Tablett 1 mg.
Indikation: Bröstcancer. Adjuvant behandling av östrogenreceptorpositiv bröstcancer
hos postmenopausala kvinnor. Behandling av hormonberoende avancerad bröstcancer
hos postmenopausala kvinnor. Anastrozol rekommenderas inte till patienter med
östrogenreceptornegativa tumörer. **För information om kontraindikationer, försiktig-
het, biverkningar, pris och dosering se www.fass.se**

*Referens: ATAC Trialists' Group, Published Online December 15, 2007
DOI:10.1016/S1470-2045(07)70385-6

AstraZeneca Sverige AB • Terapiområde onkologi • 151 85 Södertälje
Telefon 08-553 260 00 • www.cancer.nu



ESMO 2008

Cancerläkemedel med nya



verkningsmekanismer

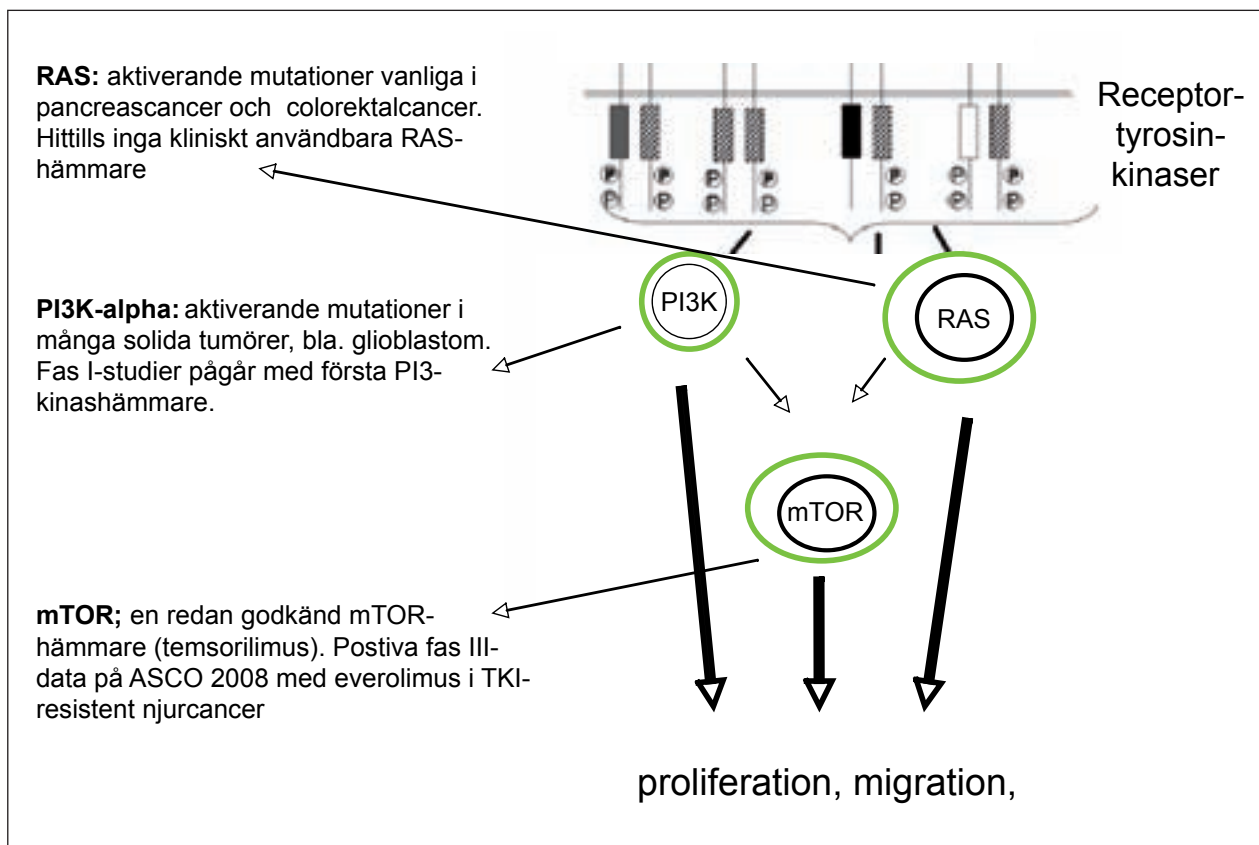


Antikroppar och småmolekyler riktade mot tyrosinkinaser är på väg att få sällskap av substanser med andra verkningsmekanismer. Dit hör läkemedel som blockerar signalproteiner som verkar "nedströms" tyrosinkinase-receptorer, som PI3-kinashämmare och mTOR-hämmare. Två andra nya kategorier av läkemedel är de som aktiverar "dödsreceptorer" eller förhindrar aktivering av osteoklaster och därigenom motverkar växt av vissa typer av benmetastaser. Slutligen knyts hopp till PARP-hämmare som förväntas visa särskilt hög effekt i tumörer med störd DNA-reparation. Professor **Arne Östman** rapporterar från ESMO-kongressen.

Utöver de diagnosbaserade sessionerna innehöll årets ESMO-kongress (European society for medical oncology) ett antal sessioner som ägnades åt läkemedel som är på väg in i kliniska studier. På dessa sessioner diskuterades bland annat nya hämmare av tillväxtfaktorreceptorer, som till exempel IGF-1-receptorantagonister (abstrakt 40) och substanser som blockerar HGF-receptorn c-met (abstrakt 44).

Utöver dessa nära släktingar till existerande antikroppar och småmolekyler presenterades substanser och behandlingsstrategier med ännu större nyhetsvärde. Något av dessa sammanfattas i följande stycken.

ONKOGENA SIGNALPROTEINER SOM ÄR FÖREMÅL FÖR LÄKEMEDELSUTVECKLING



Figur 1. Blockering av de intracellulära signalproteiner som förmedlar tillväxtfaktorreceptorsignaler. mTOR-hämmare finns redan i terapibruk. Andra signalproteiner som sedan länge också varit föremål för läkemedelsutveckling är RAS och PI3-kinas.

HÄMMARE AV PI3-KINAS

Blockering av de intracellulära signalproteiner som förmedlar tillväxtfaktorreceptorsignaler är en terapistrategi som nu är etablerad genom bruket av mTOR-hämmare. Andra signalproteiner som sedan länge också varit föremål för läkemedelsutveckling är RAS och PI3-kinas (figur 1). Utvecklingen av RAS-hämmare är fortfarande på preklinisk nivå, medan PI3-kinashämmare nu provas kliniskt. En översikt över detta område gavs av Bart Vanhaesebroeck, London Institute of Cancer, London, England (abstrakt 41) vid ett specialistsymposium om nya läkemedel.

PI3-kinas utgör en grupp enzymer som deltar i tillväxtstimulering genom bildning av PIP3, som är en cofaktor för till exempel Akt/PKB. Den PI3-kinas isoform som studerats mest i tumörbiologisammanhang är PI3K-alpha som aktiveras av receptortyrosinkinaser (RTKs). PI3K-alpha består av två subenheter; p85 som binder till RTKs, och p110 som är den katalytiska subenheten. En

serie studier har visat att aktiverande mutationer förekommer framför allt i den katalytiska subenheten i olika solida tumörer, bland annat glioblastom.

PI3-kinas ingår som en funktionell del av normal tillväxtfaktorsignalering. Det är därför fortfarande oklart om de hämmare som nu provas i tidiga kliniska studier kommer att ha acceptabla biverkningsprofiler. Sannolikt kommer resultat från fas I-studier att inom en snar framtid ge svar på detta. Om så är fallet finns skäl till viss optimism om kraftiga effekter av dessa nya läkemedel, framför allt i de tumörer som drivs av överaktivt och muterat PI3-kinas.

AKTIVERING AV DÖDSRECEPTORER

Sedan några år pågår studier med specifika substanser som syftar till att aktivera de celldödstimulerande (apoptotiska) signalvägarna i tumörceller.

Ett sådant signalsystem som är föremål för intensiv läkemedelsutveckling är det system där huvudkomponenterna är en extracellulär faktor – TRAIL – som

efter bindning till antingen death-receptor 4 (DR4) eller death-receptor 5 (DR5) initierar celldöd. De substanser som provas är antingen antikroppar som aktiverar DR4 eller DR5, eller rekombinantformer av TRAIL. Tidigare studier har visat acceptabla biverkningsprofiler. Dessa läkemedel tros komma till störst nytta när de används tillsammans med kemoterapi eller andra målriktade läkemedel.

Jean-Charles Soria, Institut Gustave Roussy, Villejuif, Frankrike, redovisade i abstrakt 458 lovande effekter av TRAIL, tillsammans med bevacizumab, paklitaxel och karboplatin, i förstalinjesbehandling av metastaserande icke-småcellig lungcancer. Studien, som omfattade 24 patienter, redovisade 58 procent responser och 32 veckors median PFS (progressionsfri överlevnad). Farmakokinetiska studier visade också att TRAIL inte negativt påverkade nivåerna av paklitaxel eller karboplatin.

Liksom med många andra nya läkemedel blir det i fortsatta studier en ut-

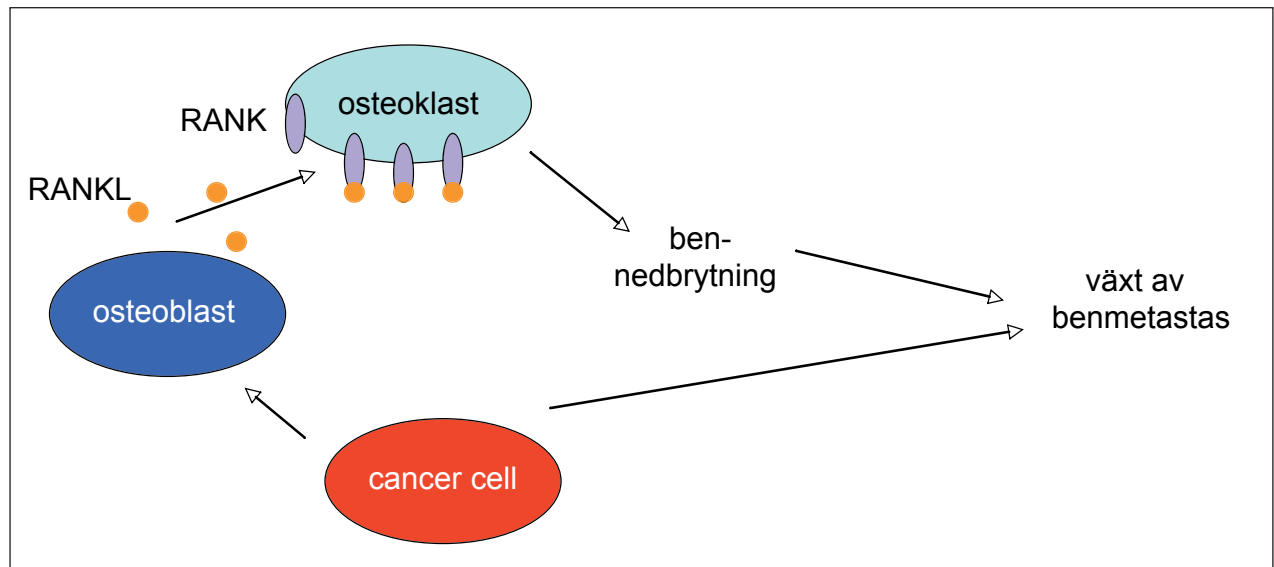
maning att identifiera de patientgrupper som har störst nytta av denna typ av behandling. Vidare är det fortfarande okänt huruvida TRAIL eller de receptorriktade antikropparna kommer att visa sig mest effektiva.

RANKL-ANTIKROPPAR

Metastasering till ben är en komplex process som innefattar samspel mellan en mängd olika celltyper inklusive tumörceller, benbildande osteoblaster och bennedbrytande osteoklaster. En viktig

signalväg i denna process innefattar proteinet RANKL som bildas av osteoblaster och som aktiverar osteoklaster genom bindning till cellytereceptorn RANK (figur 2). Tumörcellsinducerad stimulering av RANKL-produktion har visats i

BLOCKERING AV RANKL



Figur 2. Blockering av RANKL förhindrar aktivering av osteoklaster och kan därför motverka växt av benmetastaser.





flera modellsystem. Blockering av RANK eller RANKL framstår därför som en attraktiv möjlighet till antime-tastatisk behandling.

Sedan något år finns en blockerande RANKL-antikropp, denosumab, till-gänglig för kliniska studier. Två tidiga rapporter finns redan publicerade i JCO där denna antikropp använts för adju-vant behandling av bröstcancer och be-handling av metastaserande bröstcancer (Ellis, JCO, 2008 och Lipton, JCO, 2007).

På årets ESMO presenterade Karim Fizazi, Institut Gustave Roussy, Ville-juif, Frankrike, en studie som undersökte effekten av denosumab på metastase-rande prostatacancer (abstrakt 4590) i en randomiserad fas II-studie. Behandling med RANKL-antikroppen var förknip-pad med en ökning av andelen patienter med minskning av en markör för ben-nedbrytning (uNTx). Behandling med denosumab var också förknippad med en minskning av frakturer.

PARP-INHIBITORER

Poly (ADP-ribos) polymeras (PARP) är ett enzym som deltar i en viss typ av DNA-reparation; "single strand break re-pair". Denna mekanism för DNA-repa-ration är särskilt viktig i celler som har defekter i andra vägar för DNA-repara-tion, till exempel tumörceller med för-lust av BRCA1 eller BRCA2 (figur 3). Experimentella studier har visat att så-dana celler uppvisar en mer än hundra-faldig ökad känslighet för PARP-inhibi-torer än kontrollceller. Dessa resultat dis-kuterades på ESMO av Andrew Tutt, King's College London, England (ab-strakt 42).

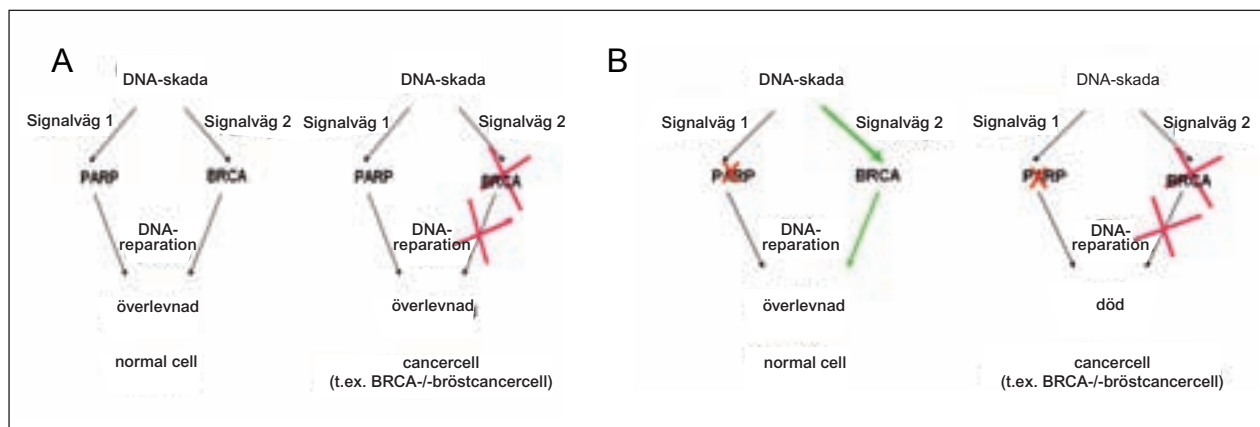
Särskilt stora förhoppningar har knu-tits till PARP-inhibitorer i sammanhang där BRCA1/BRCA2 eller andra DNA-reparationsmekanismer är defekta. Vid årets ASCO redovisades bland annat en studie i ovarialcancer där cirka en tred-jedel av platinaresistenta BRCA-negativa tumörer uppvisade responser efter be-handling med PARP-hämmaren

AZD2281/KU-0059436 (ASCO 2008, abstrakt 5510).

Flera olika PARP-hämmare undergår nu klinisk prövning, antingen som mono-terapi eller i kombinationsbehandlingar.

Det är uppmuntrande och stimule-rande att se nya delar av tumörbiologin omsättas i läkemedelsutveckling. För-hoppningsvis kommer den kliniska ut-vecklingen av dessa nya substanser att genomföras på ett sätt som innefattar försök att hitta tidiga markörer för kli-nisk nytta, och välinformerade ansatser att hitta de mest känsliga patientgrup-perna. Några viktiga komponenter i denna process är vävnadsinsamling, bio-logikunskaper och multidisciplinära samarbeten mellan biologer, patologer, kliniker och personer med "imaging"-kompetens.

PARP-HÄMMARE OCH SPECIFIK CELLDÖD



Figur 3. PARP-hämmare leder till specifik celldöd i celler med defekt BRCA-beroende DNA-reparation. (A) Normala celler har fler system för DNA-reparation, varav vissa är defekta i tumörceller. (B) PARP-hämmare ger upphov till specifik celldöd i BRCA-/celler eftersom dessa är helt beroende av PARP för DNA-reparation.

ARNE ÖSTMAN, PROFESSOR, CANCER CENTRUM KAROLINSKA, INSTITUTIONEN FÖR ONKOLOGI-PATOLOGI, KAROLINSKA INSTITUTET



Det finns en behandling mot smärtsamma återseenden.

I år diagnostiseras 10 000 svenskar med prostatacancer och ca 2 250 av dem utvecklar skelettmetastaser.¹⁻² Av dessa får nära nog hälften smärtsamma skelettkomplikationer.¹⁻⁴ Det finns etablerad behandling som hjälper kvinnor med skelettmetastaser från bröstcancer att leva ett aktivt liv, trots smärtor.³ Behandlingen kan göra samma sak för män med prostatacancer,⁴ men så sker inte – åtminstone inte i önskvärd utsträckning. Det är dags för en förändring och den börjar hos dig – smärtsamma återseenden gagnar ingen.

ZOMETA
zoledronsyra

Referenser: 1. Cancer incidence in Sweden 2006. Publiceringsår 2007. 2. www.cancerfonden.se. 3. Produktresumé, uppdaterad 2007-10-19. 4. Saad et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Zoledronic Acid in patients With Hormone-Refractory Metastatic Prostate Carcinoma. Journal of the National Cancer Institute, Vol. 94, No. 19, October 2, 2002. Zometa® (zoledronsyra), bisfosfonat. **Indikationer:** Förebyggande av skelettrelaterade händelser (patologiska frakturer, ryggradskompression, strålning av eller kirurgiskt ingrepp i benvävnad eller tumörinducerad hyperkalcemi) hos patienter med avancerade benvävnadsmetastaser. Behandling av tumörinducerad hyperkalcemi. **Kontraindikationer:** Graviditet och amning. Kliniskt betydelsefull överkänslighet mot zoledronsyra, andra bisfosfonater eller ingående hjälpämnen. **Varningar och försiktighet:** Vid behandling för att förebygga skelettrelaterade händelser bör kontroll ske med avseende på serumkreatinin och kreatininclearance före behandlingsstart och serumkreatinin bör kontrolleras fortlöpande före varje behandling. Dosen bör reduceras vid mild till måttligt nedsatt njurfunktion och Zometa rekommenderas inte för patienter med gravt nedsatt njurfunktion (CrCl < 30 ml/min). Patienter som behandlas för att förebygga skelettrelaterade händelser bör ges ett dagligt tillägg av kalcium 500 mg och 400 IE av vitamin D. Försiktighet skall iakttas när Zometa används tillsammans med andra potentiellt nefrotoxiska läkemedel. **Beredningsform och styrka:** Koncentrat till infusionsvätska, lösning. 4mg/5ml. **Dosering:** Rekommenderad dos är 4 mg var 3:e-4:e vecka konzentratet ska ytterligare spädas med 100 ml natriumkloridlösning 9 mg/ml eller glukoslösning 50mg/ml. **Förmån, förpackning och pris:** Rx, F. Koncentrat till infusionsvätska, lösning 4 mg/5 ml 1x5 ml injektionsflaska, 2831,50 kr. ATC-kod: M05BA08. Produktresumé uppdaterad 2007-10-19. För information om biverkningar och fullständig information se: www.fass.se

... bröstcancer





GIVANDE UPPDATERING AV HER2-LÄGET

Roche bjöd i samband med ESMO-kongressen i september in bröstcancerintresserade till en dag i Stockholm om HER2 – state of the art. De särskilt utvalda föreläsarna gav en lysande uppdatering om HER2-receptorn, dess upptäckt och funktion, dess prediktiva och prognostiska värde, analysmöjligheter, trastuzumabs betydelse vid adjuvant behandling, resultat vid metastatisk sjukdom och den framtida utvecklingen.

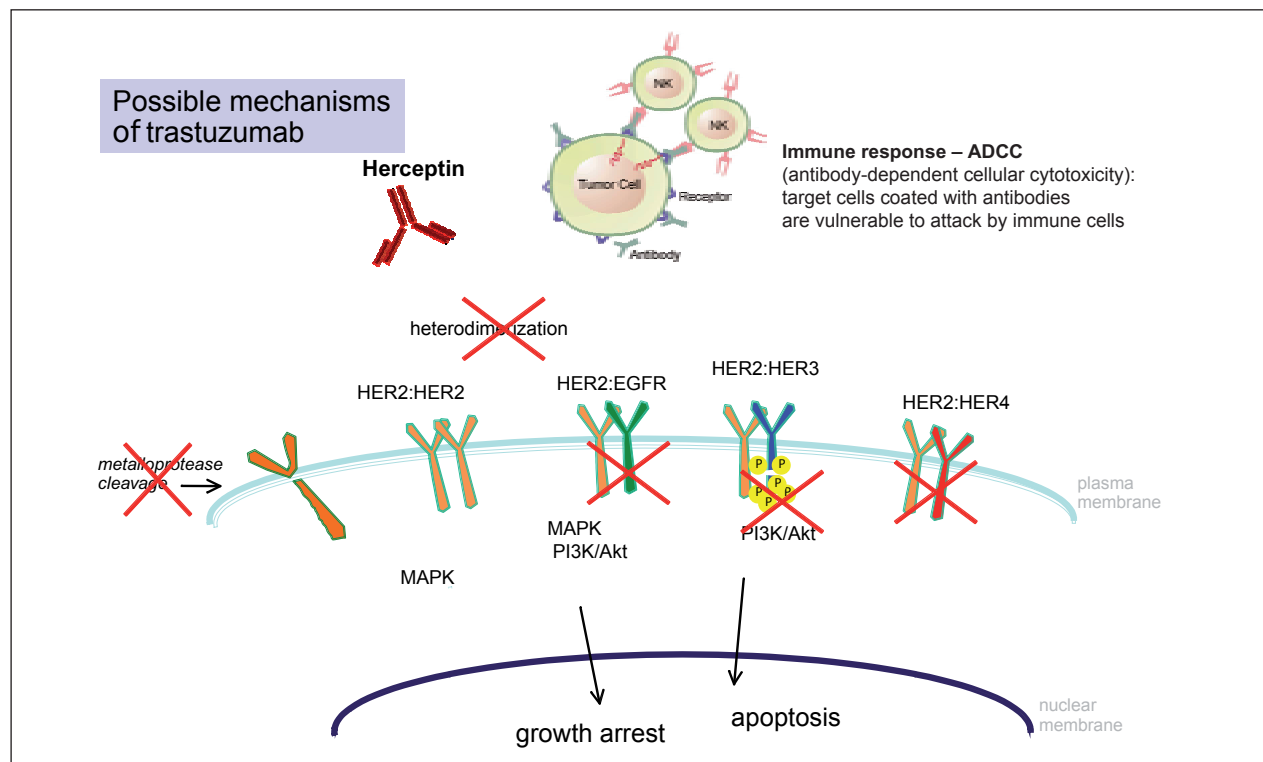
Först ut var Åke Borg, professor i experimentell onkologi vid Lunds universitet. Han inledde med att ge en historisk bakgrund till HER2 (human epidermal growth factor receptor 2). Tillväxtfaktorreceptorn HER2 upptäcktes samtidigt av flera oberoende forskargrupper i mitten av 1980-talet (den benämns omväxlande neu, c-erbB-2 eller HER2). HER2-genen är en protoonkogen belägen på den långa armen på kromosom 17 (17q12) vilken kodar för en transmembranös receptor med en intracellulär så kallad tyrosinkinasdomän.

Överuttryck av receptorn ses vid bröstcancer och är förknippat med aggressivare tumörer och sämre prognos. Aktivering av HER2-genen är förmod-

ligen en av de tidigaste händelserna, som är avgörande för utveckling av bröstcancer. HER2 samverkar med övriga medlemmar i epidermal growth factor-familjen och dimerisering med dessa är nödvändig för aktivering av signalkedjan i tumörcellen som sedan leder till proliferation. Dimerisering av HER2 med EGFR eller HER3 leder till aktivering av signalproteiner som MAPK och P13K/AKT.

Trastuzumab (Herceptin), en rekombinant humaniserad monoklonal IgG-antikropp som binder extracellulärt till HER2, togs fram 1989 av Dennis Slamon. Trastuzumabs funktion är ännu inte helt klarlagd men bland annat förhindrar det heterodimeriseringen, inhi-

VERKNINGSMEKANISMER AV TRASTUZUMAB



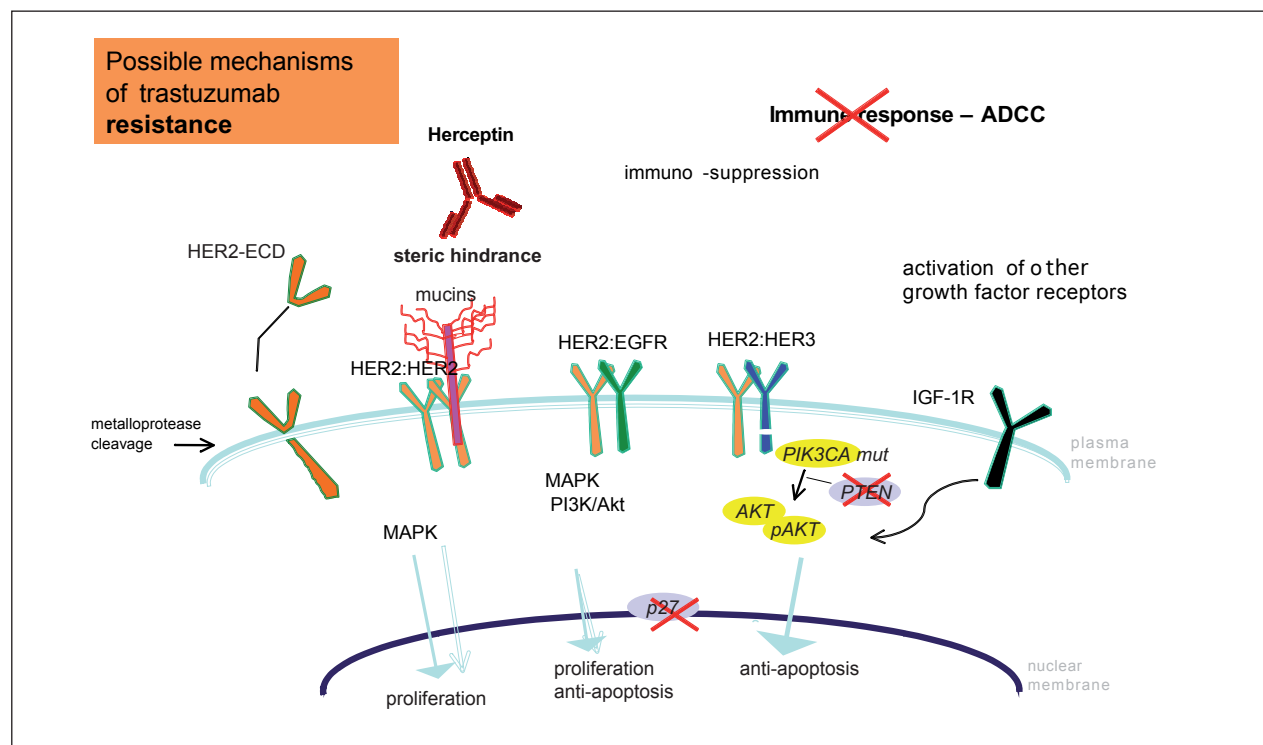
Figur 1. Trastuzumab fungerar genom hämning av heterodimerisering, ADCC, och hämning av signalvägar.

berar metalloproteas cleavage av receptorn och aktiverar ADCC (antikroppsberoende cellmedierad cytotoxicitet) (figur 1). Resistensutveckling kan beting-

as av aktivering av andra signalvägar (PTEN) eller tillväxtfaktorreceptorer (IGF-1R), immunsuppression och steriska förändringar av receptormolekylen (fi-

gur 2). HER2-positiv bröstcancer karakteriseras av aggressivare tumörer med till exempel hög S-fas, aneuploidi, hormonreceptornegativitet, ej BRCA1-positiv

RESISTENSUTVECKLING MOT TRASTUZUMAB



Figur 2. Resistensutveckling kan betingras av aktivering av andra signalvägar (PTEN) eller tillväxtfaktorreceptorer (IGF-1R), immunsuppression eller steriska förändringar av receptormolekylen.

GENOM- BROT!

**5-ÅRSDATA VISAR:
KOMBINATIONSBEHANDLING
MED TEMODAL® GER 5 GÅNGER
HÖGRE CHANS TILL
ÖVERLEVNAD**



Nu finns nya data* som visar att Temodal +
radioterapi ger 9,8% överlevnad efter 5 år,
jämfört med 1,9% med enbart RT.
Läs mer på www.temodal.se

*Mirimanoff PCNSM4 2008

Schering-Plough

Box 6185, 102 33 Stockholm
Tel 08-522 21 500
www.schering-plough.se

Temodal® (temozolomid). Cytotoxiskt alkyliserande medel. Temodal är godkänt vid nydiagnosticerad glioblastoma multiforme i kombination med strålbehandling och därefter som monoterapi; samt vid maligna gliom, såsom glioblastoma multiforme eller anaplastiskt astrocytom som uppvisar recidiv eller progress efter standardbehandling. Doseringsavsnittet för Temodal är mycket omfattande varför vi hänvisar till fass.se.

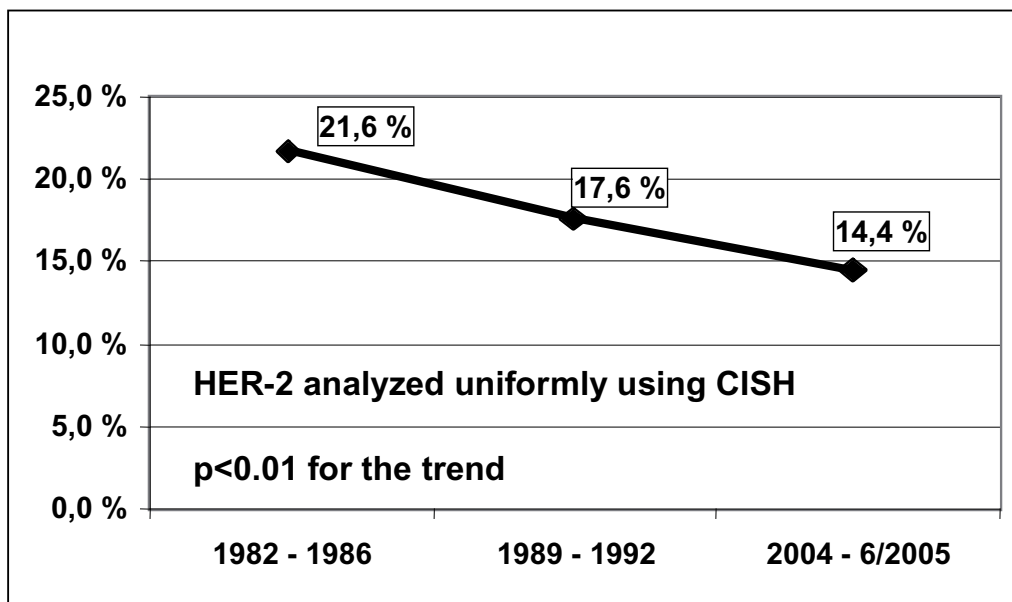
Förpackningar: Receptbelagt. Hårda kapslar: 20 mg: 5 st 939.50 kr. 20 st 3617 kr. 100 mg: 5 st, 4382 kr. 20 st, 17 167 kr. 140 mg: 5 st 6080.50 kr. 20 st 23827 kr. 180 mg: 5 st 7 637 kr. 20 st 30 047 kr. 250 mg: 5 st, 10 479.50 kr.

Temodal®
temozolomid
kapslar



HÅLLER EPIDEMIOLOGIN PÅ ATT FÖRÄNDRAS?

Is the epidemiology of HER-2 changing?



N = 1114 , population-based cohorts from Univ Tampere

- Similar data also from UK
- screening effect & hormone replacement therapy possible explanations ?

Figur 3. Sjunkande incidens av HER2-positivitet över åren. Ett populationsbaserat material från Tammerfors, Finland.

tiv, yngre kvinnor och mer avancerat stadium. Nyare rön har också visat att det förekommer en heterogenitet i den genomiska profilen för HER2.

PROGNOS OCH FÖRUTSÄGELSER

Mårten Fernö, professor i experimentell onkologi vid Lunds universitet, klargjorde det prognostiska och prediktiva värdet av HER2. Enligt Svenska HER2-analysgruppens riktlinjer betraktas en tumör som bedöms som 0 eller 1+ med immunhistokemi (IHC) som HER2-negativ, medan de som är 2+ och 3+ även ska analyseras med FISH (fluorescent in situ-hybridisering) och ha ökat antal genkopior för att betraktas som positiva. Ett problem är att hantera de tumörer som är 3+ men inte amplifierade och de tumörer som har en polysomi men inte är amplifierade. I praktiken betraktas 3+ som positivt och föranleder behandling med trastuzumab.

HER2-bestämning för alla nydiagnostiserade tumörer ingår nu i Svenska

bröstcancergruppens riktlinjer. HER2 har visat sig vara en starkare negativ prognostisk faktor hos lymfkörtelpositiva tumörer än lymfkörtelnegativa (Menard 2001) och hos hormonreceptorpositiva tumörer (Rydén 2008). Stor klinisk betydelse har HER2 som behandlingsprediktiv faktor för effekten av trastuzumab, både vid adjuvant behandling av primär bröstcancer och vid palliativ behandling av metastaserande sjukdom.

För patienter med normalt uttryck av HER2 i sina tumörer anses inte behandling med trastuzumab i dag motiverad. HER2 har visat sig kunna prediktera effekt av antracyclininnehållande kemoterapi hos patienter med tumörer som också är coamplifierade för TOPO IIA (Tanner 2006).

Svenska HER2-analysgruppen utförde under 2005 och 2006 en reproducerbarhetsstudie av HER2-status genom att distribuera 11 bröstcancerfall till patologi-laboratorier i Sverige och resultaten

visade mycket god överensstämmelse för både immunhistokemi och FISH år 2006.

HER2 OCH HORMONRECEPTORER

Per Lønning, professor i Bergen, beskrev det komplexa sambandet mellan hormon-receptorpositiva tumörer och HER2-status. Endast cirka 10 procent av HER2-positiva tumörer är ER-positiva. Dessa tumörer har sämre effekt av endokrin behandling än HER2-negativa tumörer. Aktivisering av andra signalvägar i tumörcellen kan vara en förklaring (Hynes 2005). Neoadjuvant behandling visar bättre effekt med aromatashämmare än tamoxifen hos HER2-positiva postmenopausala patienter (Ellis 2001). Nivån av östrogenreceptorer tycks vara viktig. I en nyligen publicerad analys av BIG 1-98 (Rasmussen 2008) fann man att sju procent av patienterna var HER2-positiva och att de hade en sämre effekt av endokrin behandling än HER2-negativa.

Aromatashämmare var bättre än tamoxifen oberoende av HER2-status. Kombinationen av trastuzumab och aromatashämmare har jämförts med enbart aromatashämmare vid metastatisk sjukdom och man fann ökad progressionsfri överlevnad (PFS) för kombinationen (Kaufman B 2006), som dock hade tydligt sämre effekt i en indirekt jämförelse med taxanbehandling i kombination med trastuzumab.

HER2 OCH LYMFKÖRTEL METASTASER

En orsak till att en del patienter inte har effekt av trastuzumab kan vara att metastaserna inte har överuttryck av HER2. Professor Jörgen Carlsson, Biomedicine Radiation Sciences i Uppsala, har visat att det föreligger en stark korrelation mellan HER2-uttrycket i primärtumören och lymfkörtelmetastaser (Carlsson et al 2004). Detta överensstämmer väl med andra studier där man även såg en hög korrelation med fjärrmetastaser (Tapi et al 2007). Metastaserna har ofta en högre grad av amplifiering än primärtu-

mören. Dock förekommer det att uttrycket ändras hos enstaka patienter och det kan bero på tumörernas heterogenitet. Primärt HER2-negativa tumörer kan också bli amplifierade och rekommendationen är därför att man alltid ska biopsiera nya metastaser för analys.

Stabiliteten i HER2-uttryck medger utveckling av nya behandlingsstrategier och i Uppsala studeras möjligheten till att binda en radioaktiv isotop till trastuzumab. Försök har visat att man kan förhindra tumörutveckling och öka överlevnaden hos möss med HER2-positiv xenograft vid behandling med "177-Lu-labeled HER2-specific Affibody molecule" (Tolmachev et al Cancer Research, 2007). Samma molekyl kan också användas för imaging och visualisera att antikroppen når tumören.

FÖRÄNDRAD EPIDEMIOLOGI?

Professor Jorma Isola från Universitetet i Tammerfors gav en föreläsning om HER2-testning där han ifrågasatte det allmänt spridda konstaterandet att

"HER-2 är amplifierad och överuttryckt hos 20–30 procent av alla bröstcancer". Dessa siffror kommer från selekterade material och populationbaserade undersökningar saknas.

I ett material från Tammerfors har incidensen sjunkit från 21 procent till 14 procent under 20 år (figur 3). Nya riktlinjer för 3+ är att minst 30 procent av alla celler ska vara positiva (ASCO-panel). FISH är inte tillgängligt i dag på alla patologlaboratorier. CISH (chromogenic in situ hybridisering) har blivit godkänt av den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA. Fördelen med metoden är att den kan utföras på hema-toxylinfärgade glas och att amplifiering därför kan korreleras direkt till tumör-cellerna. CISH har samma tillförlitlighet som FISH och är validerad i FinHER-studien.

Nya metoder att mäta Fc-gamma-polymorfism och ADCC visar att man kan selektera fram grupper som har bättre effekt av trastuzumab (Musolino 2008). Lågt uttryck av PTEN och PI3K-CA-

Endast 2 injektioner per år!

En av Sveriges mest använda GnRH-analoger för behandling av prostatacancer.

ENANTON® DepotDual 30 mg
(leuprorelin)
ENANTON® DepotSet 30 mg
(leuprorelin)

Finns även i styrkan 30 mg för
6 månaders doseringsintervall.
Endast 2 injektioner per år.

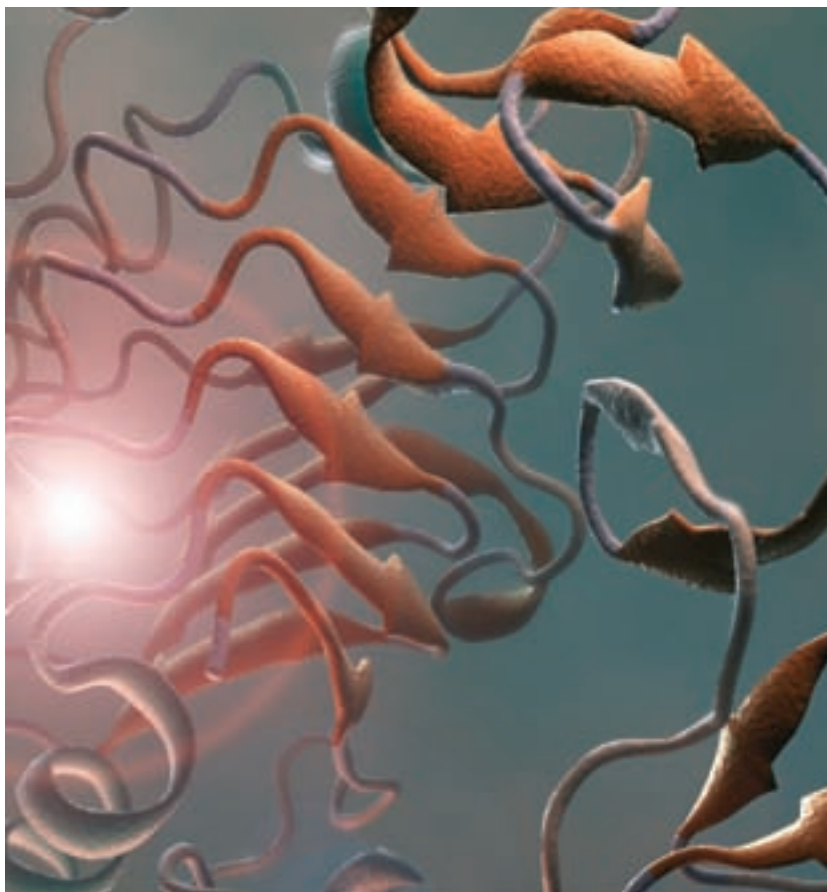


**ORION
PHARMA**

Orion Pharma AB
Box 334, 192 30 Sollentuna
Tel 08-623 64 40
www.orionpharma.se

Enanton® Depot Dual (leuprorelin) 3,75 mg, 11,25 mg och 30 mg [Rx] Pulver och vätska till injektionsvätska, suspension, förfylld spruta och **Enanton® Depot Set** (leuprorelin) 3,75 mg, 11,25 mg och 30 mg [Rx]. Pulver och vätska till injektionsvätska, suspension. GnRH-analog för behandling av prostatacancer i avancerat stadium då orkektomi ej anses indicerad. 3,75 mg även för symtomlindring vid endometrios. Förpackningar och priser för båda: 1 x 3,75 mg 1 437:50 kr, 3 x 1 x 3,75 mg 3 539:50 kr, 1 x 11,25 mg 3 505 kr, 1 x 30 mg 6 447 kr.

För ytterligare information se www.fass.se (2008-02-25).



mutationer kan påvisa resistens för trastuzumab (Berns 2007).

Docent Fredrik Enlund, klinisk molekylär patologi, Sahlgrenska universitetssjukhuset, visade att 30–50 procent av HER2-positiva tumörer är coamplifierade i TOP2A. Vidare förekommer cMYC-amplifiering och Brk-amplifiering (kromosom 20). Fosforylering av HER2-receptorn kan medföra ökad respons med trastuzumab (Hudelist 2003). Tumörerna kan ha en primär resistens orsakad av genetisk heterogenitet och instabilitet samt multidrogresistent (MDR 1).

METASTATISK BRÖSTCANCER

Docent Michael Andersson, Rikshospitalet, Köpenhamn, är huvudprövare i HERNATA-studien och han redogjorde för behandlingen med trastuzumab för patienter med metastatisk bröstcancer.

I en av de första randomiserade studierna undersöktes tilläggsvärdet av trastuzumab till kemoterapi (antracyklin eller paklitaxel) jämfört med enbart kemoterapi hos 469 utvärderingsbara patienter (Slamon 2001). Den objektiva responsfrekvensen för enbart kemoterapi

behandlade var 32 procent. För dem som erhöll kemoterapi i kombination med trastuzumab var motsvarande siffra 62 procent. Tid till sjukdomsprogress var 7,4 månader för kombinationen av trastuzumab med kemoterapi och 4,6 månader för enbart kemoterapi ($p < 0,001$). Medianöverlevnaden var statistiskt signifikant förlängd för kombinationsarmen, 25,1 månader jämfört med 20,3 månader. Denna överlevnadsvinst är klart anmärkningsvärd eftersom ungefär två tredjedelar av patienterna i den rena kemoterapiarmen erbjöds tillägg av trastuzumab vid progress.

Det finns ytterligare en prospektiv och randomiserad studie med trastuzumab, i denna ges docetaxel i båda grupperna, ånyo cross over-design (Marty 2005). Genom tillägget av trastuzumab till docetaxel fick man en 8,5 månaders medianöverlevnadsförlängning ($p = 0,0325$).

Fungerar trastuzumab hos alla patienter?

I en randomiserad studie med trastuzumab i kombination med paklitaxel kunde man inte se något tilläggsvärde av trastuzumab hos de patienter som var HER2-negativa (Seidman 2008). Flera

studier visar att trastuzumab fungerar som singelbehandling med svarsfrekvens på 26 procent och högre effekt hos 3+ (Vogel 2002).

Skall man ge trastuzumab i kombination eller sekventiellt? På ASCO presenterades en studie (Bonthenbal 2008) där man jämförde enbart trastuzumab följt av docetaxel med kombinationen docetaxel/trastuzumab och man såg högre respons-siffror i kombinationsarmen men ingen signifikant skillnad på progressionsfri överlevnad (PFS) eller total överlevnad (OS). Dock fanns det en trend till bättre OS för kombinationsarmen (30,5 månader jämfört med 20,2).

Vilka cytostatika ska man kombinera med trastuzumab? In vitro-studier har påvisat synergistiska effekter med docetaxel, karboplatin och vinorelbin (Pegram 2004). Baserat på dessa data genomförde Michael Andersson tillsammans med medarbetare i Danmark en fas II-studie på första linjens behandling av MBC (metastaserad bröstcancer) med vinorelbin dag 1 och 8 i en treveckorscykel i kombination med en veckodosis trastuzumab.

Den objektiva responsfrekvensen var 48 procent med 11 månaders tid till sjukdomsprogress. Detta ledde till den nyligen avslutade HERNATA-studien, ett prövarinitierat samarbete mellan Danmark, Norge och Sverige. Patienter med MBC randomiserades till trastuzumab i kombination med docetaxel eller vinorelbin. I april 2008 var 280 av 300 planerade patienter randomiserade vilket gör studien till den största av sitt slag. Interimsanalysen visar att behandlingen är genomförbar med båda regimerna med låg toxicitet. 83 procent har mätbar sjukdom och 41 procent av patienterna uppvisade levermetastaser.

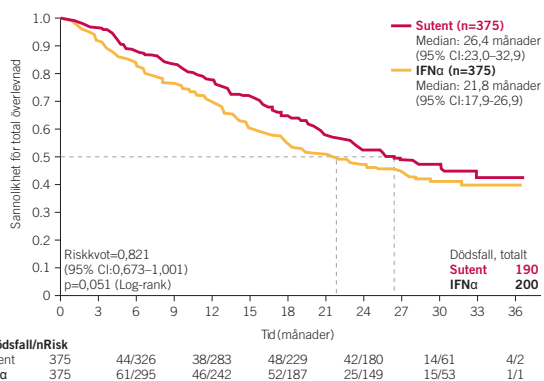
ANDRA LINJENS BEHANDLING

Överläkare Elisabet Lidbrink, Radiumhemmet, Karolinska universitetssjukhuset, tog över och berättade vad man ska göra då patienterna progredierat på första linjens behandling. Man bör behålla trastuzumab och byta kemoterapi. Stöd för detta är den tyska studien GBG-26 (von Minckwitz 2007) där patienter randomiserades till enbart capecitabin eller capecitabin-trastuzumab som andra linjens behandling. Responsfrekvensen var 24,6 respektive 48,9 procent och PFS



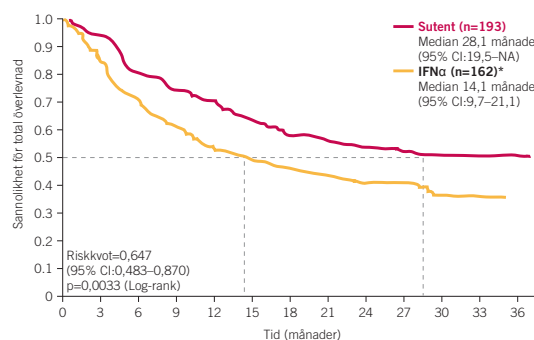
Sutent® förlänger mediantiden för total överlevnad vid mRCC till över två år¹

Mediantid för total överlevnad med Sutent jämfört med IFN α (ITT-population)



- Patienter som fick Sutent hade en mediantid för total överlevnad på 26,4 månader jämfört med 21,8 månader för dem som fick IFN α (p=0,051; NS)¹

Total överlevnad för patienter som inte fick behandling efter studien²



*Omfattar 20 patienter som gick över till Sutent under studien

- 56% av Sutent-patienterna och 59 % av IFN α -patienterna fick behandling efter studien (dvs andra linjens behandling eller senare behandling)¹
- Hos de patienter som inte fick behandling efter studien gav Sutent dubbelt så lång mediantid för total överlevnad som IFN α (28,1 månader respektive 14,1 månader; p=0,0033)¹

Europeiska riktlinjer för njurcancerbehandling

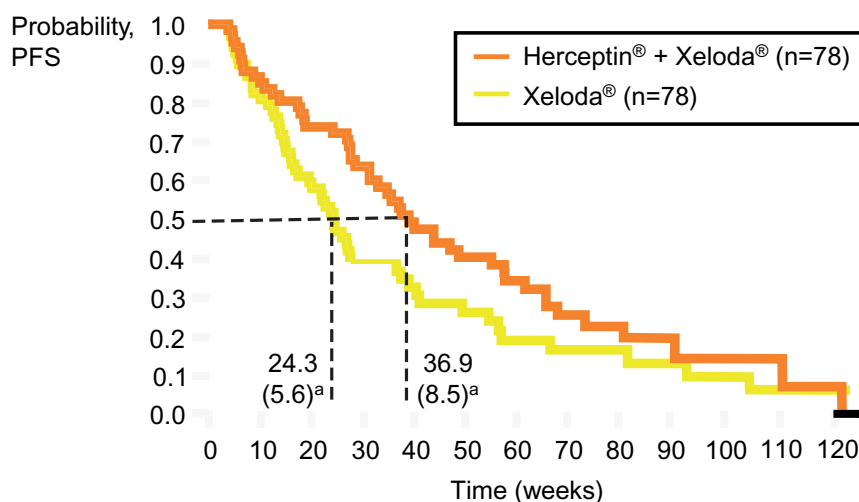
- Sunitinib (Sutent®) är rekommenderat som **första linjens** behandling av mRCC²

Referenser: 1. Figlin RA, Hutson TE, Tomczak P, et al. Overall survival with sunitinib versus interferon (IFN)-alpha as first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma (mRCC). Presented at ASCO 2008: Oral 5024. 2. Riktlinjer enligt European Association of Urology 2007. Norska riktlinjer för njurcancerbehandling 2007. NCCN Guidelines 2008.

Sutent (sunitinibmalat). Rx. Ingår i läkemedelsförmåner. Metastaserad njurcancer (mRCC): "SUTENT är indicerat för behandling av avancerad och/eller metastaserad njurcancer (mRCC)". Gastrointestinal stromacellstumör (GIST): "SUTENT är indicerat för behandling av ej resektabel och/eller metastaserad malign gastrointestinal stromacellstumör (GIST) efter terapivikt med imatinibmesylat på grund av resistens eller intolerans". Förpackningar: 12,5 mg kapslar 30 st/blister 28 st, 25 mg kapslar 30 st/blister 28 st, 50 mg kapslar 30 st/blister 28 st. För mer information se www.fass.se. November 2007.

ANDRA LINJENS BEHANDLING

Fortsatt trastuzumab förlänger progressionsfri överlevnad interim analys GBG-26



von Minckwitz et al 2007

Figur 4. Fortsatt effekt vid andra linjens behandling med trastuzumab, vilket förlänger progressionsfri överlevnad. Resultat från randomiserad fas III-studie på Her2-positiv metastatisk bröstcancer.

med enbart capecitabin 5,6 månader jämfört med 8,5 månader för kombinationen (figur 4). Fortsatt trastuzumab och byte av kemoterapi kan vara av nytta oavsett metastaslokal, även för hjärnmetastaser.

En retrospektiv deskriptiv studie av alla patienter (n=43) som fått trastuzumab mot generaliserad bröstcancer under 2006–2007 på Radiumhemmet visar att patienterna erhåller flera linjers behandling med trastuzumab och behandlingen pågår upp till 5–6 år.

KOMBINATION GAV DUBBEL EFFEKT

Docent Per Karlsson, Jubileumskliniken, Sahlgrenska sjukhuset, redogjorde för lapatinib (Tyverb) som är en peroral tyrosinkinashämmare som binder intracellulärt både till HER2 och EGFR. Studier har visat att det inte förekommer korsresistens med trastuzumab. Detta gör det möjligt att behandla patienter som progredierat på trastuzumab.

I en studie randomiserades patienter med HER2-positiv bröstcancer som progredierat på kemoterapi i kombination med trastuzumab till capecitabin enbart

eller i kombination med lapatinib (EGF 100151). Interimsanalysen påvisade fyra månaders skillnad i tid till progression medan uppdaterad analys endast kunde visa två månaders tillägg för kombinationsgruppen (Cameron 2008). Ingen skillnad på total överlevnad sågs mellan behandlingsarmarna. I lapatinibgruppen fick färre patienter hjärnmetastaser.

Kombination av trastuzumab och lapatinib är studerad på patienter som progredierat på trastuzumab (Shaughnessy 2008). Kombinationen gav dubblad effekt från 1,9 månader till 2,8 månaders PFS. Per Karlsson drar slutsatsen att trots relativt liten effekt på avancerad sjukdom så är det viktigt att studera tillägget av lapatinib till trastuzumab adjuvant.

ADJUVANT BEHANDLING

Professor Jonas Bergh, Radiumhemmet, Karolinska universitetssjukhuset, gav uppdaterade data om adjuvant behandling. Fem stora fas III-studier med tillägg av trastuzumab till kemoterapi för tidig bröstcancer har publicerats (HERA, NSABP-31, N9831, BCIRG 006 och

FinHER). Sammantaget visar alla studierna en signifikant förbättring av den sjukdomsfria överlevnaden (DFS).

I HERA-studien är riskreduktion 40 procent och absolut vinst 6,3 procent. I totalöverlevnad är den absoluta vinsten 2,7 procent. I HERA-studien hade alla subgrupper nytta av trastuzumab. Möjligt föreligger en bättre effekt med simultan taxan/trastuzumabbehandling eller med den strategi som användes i FinHer-studien. Denna potentiellt bättre effekt i de nordamerikanska studierna balanseras dock till delar av en ökad risk för hjärttoxicitet (figur 5). Hjärttoxiciteten är låg och synes vara av en annan mekanism än den antracyklinorsakade. Ökad risk för hjärttoxicitet ses hos äldre patienter, vid tidigare exponering för antracykliner och vid användning av anti-hypertensiv behandling. Noggrann monitorering av hjärtfunktionen rekommenderas.

Ett års adjuvant trastuzumab är standardbehandling i Sverige. Behandlingstidens längd studeras i SOLD-studien (synergistic or long duration) där nio veckors initial behandling med trastuzu-

Adjuvant Trastuzumab BC Trials		Severe CHF	Syst. Dysf.
<u>HERA</u> CT CT → Trast		0.6%	3.0%
<u>NSABP B-31</u> AC → Ptx AC → Ptx+Trast		3.6%	15.9%
<u>NCCTG N 9831</u> AC → Ptx AC → Ptx+Trast		2.5 / 3.3%	14 / 17 %
<u>BCIRG 006</u> AC → Docet AC → Docet+Trast TC+Trast → Trast		1.9 % 0.4 %	18.1 % 8.6 %
<u>FinHER</u> Docet → +/- Trast Vinblast → +/- Trast		0 %	3.5 %

Generous gift from Assoc Prof. Suter

Figur 5. Ökad hjärtsvikt och nedsatt vänsterkammarsfunktion vid kombinationsbehandling av kemoterapi och trastuzumab.

An advertisement for ERBITUX (cetuximab) featuring a couple walking on a pier at sunset. A large billboard in the background displays the text: "ERBITUX – Now approved for 1st line". The ERBITUX logo and tagline "Blocks EGFR – opens new options" are in the top left corner. The bottom of the image has a blue banner with the text "Merck Serono Oncology | Combination is key".

ERBITUX® (cetuximab) (L01XC06) Rx, EF är en monoklonal antikropp mot EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor). Produktesumré uppdaterad augusti 2008.

Indikation: Erbitux (cetuximab 5 mg/ml) är indicerat för behandling av patienter med epidermal tillväxtfaktorreceptor (EGFR)-positiv, KRAS wild type metastaserande kolorektal cancer i kombination med kemoterapi och som singelbehandling för patienter som sviktat på oxaliplatin- och irinotecan baserad behandling, samt för patienter som inte tolererar irinotecan. Behandling av patienter med lokalt avancerad skivepitelcancer i huvud och hals i kombination med radioterapi. **Beredningsform och förpackning:** 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 premedicerades med ett antihistamin. Denna premedicinering rekommenderas före alla påföljande infusioner.

Merck AB. 195 87. Stockholm, Sverige. Telefon 08-562 445 00. www.merck-se. www.erbitux.com. www.tarmcancer.nu

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

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



mab jämförs med nio veckor plus ett års behandling i likhet med FinHERstudien.

Skall man ge sekventiell eller konkomitant behandling med trastuzumab? Jonas Bergh rekommenderar sekventiell behandling i första hand men om ökad effekt eftersträvas ska man kombinera med risk för ökad kardiotoxicitet eller att få avbryta trastuzumabdelen. Det behövs bättre metoder för att identifiera de patienter som är resistent mot trastuzumab.

Det pågår studier med kombinationen lapatinib och trastuzumab (ALLTO och neoALLTO) och i kombination med andra antikroppar som bevacicumab och pertuzumab.

KOMBINATION MED RESPONS

Docent Thomas Hatschek, Radiumhemmet, Karolinska universitetssjukhuset, redogjorde för pertuzumab, en antikropp som förhindrar dimerisering av HER2-receptorn och binder till en annan domän på receptorn än trastuzumab. Fas II-studier visar att pertuzumab i kombination med trastuzumab ger objektiva responser hos 18 procent av patienter som progredierat på trastuzumab (BO17929) och fas III-studier pågår både i adjuvant syfte och vid metastatisk sjukdom. En annan intressant möjlighet är att konjugera ett cytostatikum till trastuzumab. Studier pågår med DM1 (derivat av maytansine) med cytotoxisk effekt på mikrotubuli som vinkaalkaloiderna. En fas I-studie med trastuzumab-DM1 har visat att 53 procent hade klinisk nytta av behandlingen med progressionsfri överlevnad på knappt 10 månader. Biverkningarna var tolerabla.

VACCINATIONSPROJEKT

Slutligen gav professor Rolf Kiessling, CCK, Karolinska institutet, en översikt över de vaccinprojekt mot HER2 som utförts i Stockholm. HER2 är intressant som kandidat för immunterapi då lokaliseringen på cellytan medger exponering för immunsystemet samtidigt som det är uttryckt på många tumörceller. Dock finns en risk för redan utvecklad tolerans. Kliniska studier pågår med DNA-vaccin i kombination med det benmärgsstimulerande cytokinet GM-CSF (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor) och IL-2 (interleukin-2).



LOTTA LUNDGREN, ÖVERLÄKARE, ONKOLOGKLINIKERNA MALMÖ/LUND



Startdos
100 mg
En gång om dagen

I was
resistant or intolerant

I am

starting with SPRYCEL®
100 mg once daily

- Förbättrad biverkningsprofil med likvärdig effekt¹
- Varaktiga hematologiska och cytogenetiska responser¹
- Enkel och lätthanterlig dosering¹

SPRYCEL®
dasatinib

SPRYCEL är indicerat för behandling av vuxna med kronisk myeloisk leukemi (KML) i kronisk fas, accelererad fas eller blastkris, med resistens eller intolerans mot tidigare behandling inklusive imatinib mesylat.

SPRYCEL är också indicerat för behandling av vuxna med Philadelphia-kromosom-positiv (Ph+) akut lymfatisk leukemi (ALL) och lymfoid blastisk KML med resistens eller intolerans mot tidigare behandling.

SPRYCEL® (dasatinib) filmdragerade tabletter innehållande 20 mg, 50 mg respektive 70 mg dasatinib.

Receptbelagt. ATC-kod: L01XE06. För fullständig indikationstext och för övrig pris-, produkt- och förskrivningsinfo, se www.fass.se (november 2007)

¹ Produktresumé november 2007

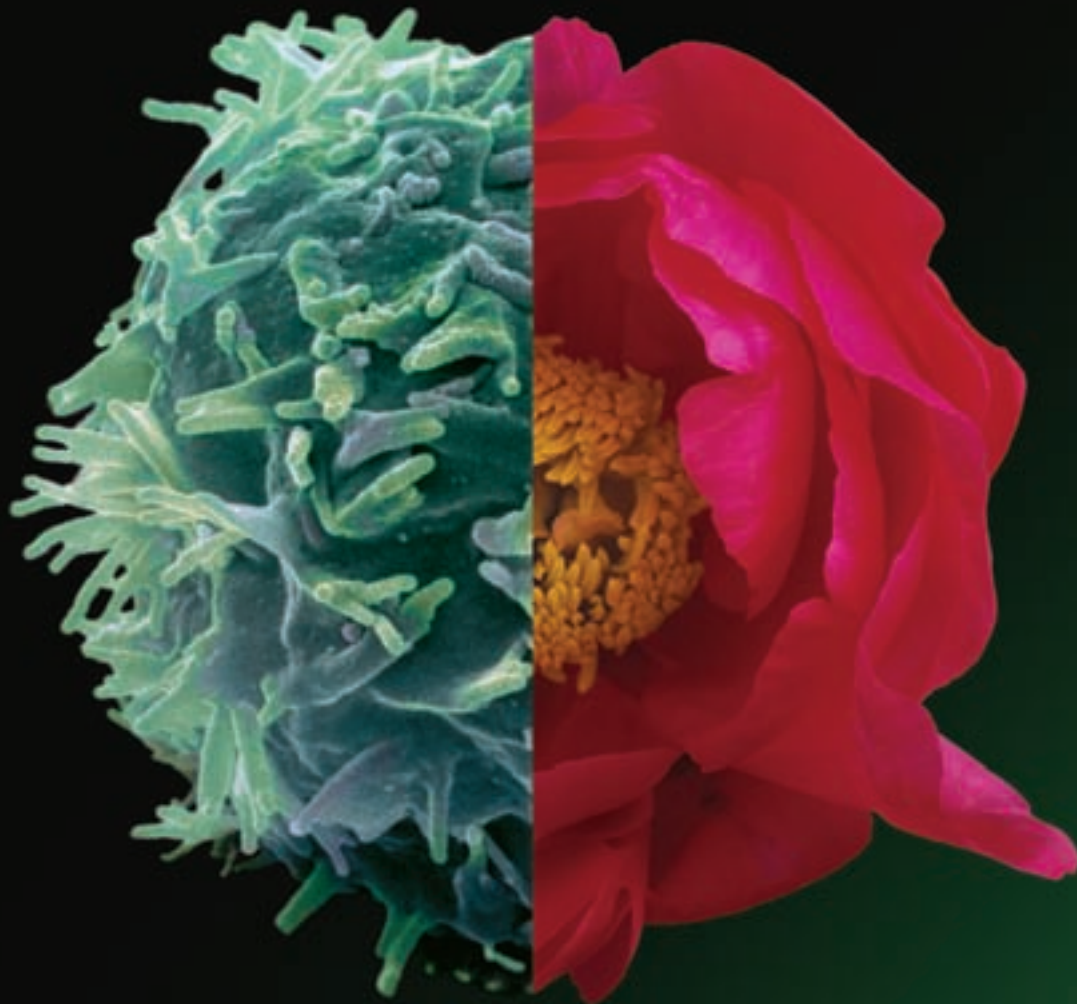


Bristol-Myers Squibb

Tel 08 – 704 71 00 www.bms.se

Nytt läkemedel för
metastaserande ErbB2 (HER2)-
positiv bröstcancer.

Tyverb[®]
lapatinib



Att blockera signalvägar på insidan ger hopp om livet på utsidan

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

Tyverb (lapatinib) R_x, EF

Indikation: Tyverb i kombination med capecitabin är indicerat för behandling av patienter med avancerad eller metastaserad bröstcancer, vars tumörer överuttrycker ErbB2 (HER2). Patienterna skall ha progredierat i sin sjukdom efter tidigare behandling som måste ha innehållit antracyklin, taxan och behandling med trastuzumab vid metastaserad sjukdom.

Dosering: 5 tabletter per dag kontinuerligt till progress.

Styrka och förpackning: 250mg per tablett, 70 tabletter per förpackning.

Texten är från produktresumén 080610.

För fullständig produktinformation om varningar och föreskrifter se www.fass.se

Referens:

Tyverb produktresumé, SPC 2008