

Onkologi i sverige •

den oberoende
tidningen för
svensk cancervård

LUNCANCER

Småcellig lungcancer i skuggan av modern terapi

Strålbehandling
lindrar och botar

NK -cellsterapi mot
cancer

DNA-baserat vaccin
hämmar tumörtillväxt

KLINIKEN I FOKUS

Strålbehandling vid Onkologiska
kliniken i Stockholm



Vectibix[®]

(panitumumab)

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

Målstyrd effekt
100% Human monoklonal antikropp
Eftersom
Varje dag är värdefull

* **Vectibix[®] (panitumumab) R_x**

Indikation: Vectibix är indicerat som monoterapi vid behandling av patienter med EGFR-uttryckande metastaserande kolorektal cancer med icke-muterad (vildtyp) KRAS efter behandlingssvikt med kemoterapiregimer innehållande fluoropyrimidin, oxaliplatin och irinotekan. Koncentrat till infusionsvätska, lösning 20 mg/ml. Injektionsflaska. Datum för översyn av produktresumén: 04/2010.

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

AMGEN[®]
Oncology



Fem år med Onkologi i Sverige

När jag satte mig ner för att skriva denna ledare insåg jag att det är fem år sedan det första numret av Onkologi i Sverige kom ut. Jag vill därför passa på att tacka alla er som varit med och gjort tidningen till vad den är i dag. Tack alla ni som genom artiklar förmedlat er kunskap om klinik och om nya forskningsrön och alla ni som refererat möten och kongresser. Jag vill även rikta ett tack till er som är och har varit med i redaktionsrådet under dessa år. Utan era insatser hade tidningen inte varit den framgång den faktiskt är – att döma av de positiva kommentarer vi får.

Detta nummer innehåller flera artiklar om lungcancer. En genomgång av arbetet med de nya riktlinjerna från Socialstyrelsen som skall vara klara i början av nästa år, en artikel om småcellig lungcancer och en om strålbehandling. Vi har som vanligt flera artiklar från forskningsfronten och även en om Lifegene-projektet som kartlägger svenskens hälsa. I klinikreportaget har vi den här gången besökt Strålbehandlingen på Radiumhemmet i Stockholm för att ge en bild av hur det ser ut där. Plus lite till ...

Trevlig läsning!

Patrik Gustavsson

chefredaktör

redaktionsråd



Sören Lehmann
Överläkare
Hematologiskt Centrum
Karolinska Universitets-
sjukhuset, Huddinge



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



Pär Stattin
Överläkare, Professor
Urologiska kliniken
Norrlands Universitetssjukhus



Elisabet Lidbrink
Överläkare,
Radiumhemmet
Karolinska Universitets-
sjukhuset



Sverre Sörensen
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
Upplaga 8400 exemplar

Eligard® sänker testosteronnivån och håller den låg^{1,2,3}

Finns som 1, 3 och 6 månaders behandling



Referenser: 1. Chu FM et al. J Urol 2002;168:1199–1203. 2. Perez-Marrero R et al. Clin Ther 2002;24:1902–1914. 3. Crawford ED et al. J Urol 2006;175:533–6. **Eligard® (leuprorelin)** 7,5 mg, 22,5 mg och 45 mg pulver och vätska till injektionsvätska, lösning. **Farmakoterapeutisk grupp:** Gonadotropinfrisättande hormon-analoger, **ATC-kod:** L02AE02. **Indikation:** Eligard 7,5 och 22,5 mg och 45 mg är indicerat för behandling av hormonberoende prostatacancer i avancerat stadium. **Status:** Receptbelagt. **Förmån:** Ingår i läkemedels-förmånen. **Svensk representant:** Astellas Pharma AB, Per Albin Hanssons väg 41, 205 12 Malmö. Texten reviderades senast 2008-12-11 och är baserad på produktresumé daterad 2007-10-26 och 2007-01-15. För ytterligare information, förpackningar och priser, se www.fass.se

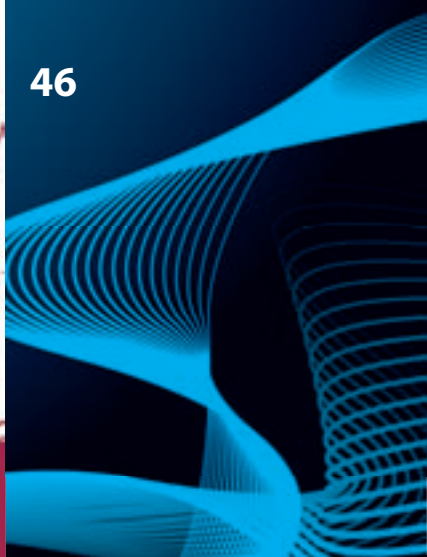
ELI-100534



Astellas Pharma AB,
Medeon Science Park, 205 12 Malmö.
Tel 040-650 15 00, fax 040-650 15 01,
info@se.astellas.com, www.astellas.se



26



46



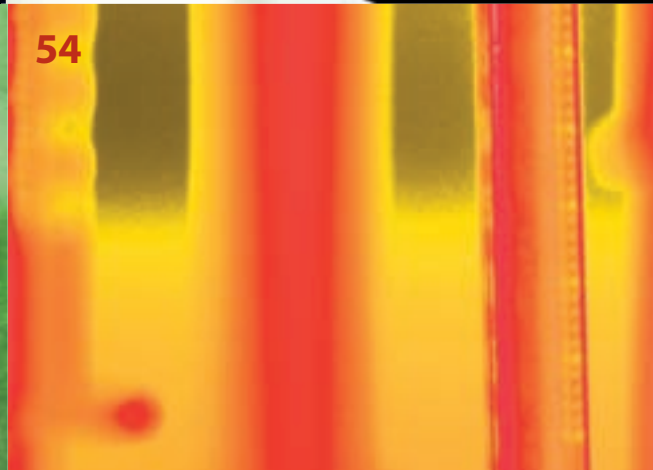
70



64



32



54

Lungcancer

Socialstyrelsens riktlinjer
för lungcancer **14**
Sverre Sörenson

Småcellig lungcancer
i skuggan av modern
terapi **38**
Sverre Sörenson

Strålbehandling lindrar
och botar lungcancer **46**
Mikael Johansson

Strålbehandling

PDR – en modern och
effektiv utveckling av
brachyterapi **18**
Bengt Johansson

Hematologi

Behandling av AML utlöser
resistensmekanismer **26**
Malin Prenkert

NK -cellsterapi mot
cancer på väg **64**
Kalle Malmberg

Forskning

Lifegene kartlägger
svenskens hälsa **32**
Jens G Mattsson

DNA-baserat vaccin hämmar
tumörtillväxt i bröst **54**
Kristian Haller och Kristian Pietras

Multipelt Myelom

Viktiga framsteg i
behandlingen **60**
Susanna Hauffman

Kliniken i fokus

Strålbehandling vid
Onkologiska kliniken i
Stockholm **70**
Jan-Olof Smedberg

Ledare **3**

Redaktionsråd **4**

Notiser **8**

Metadon Recip

– mot svåra smärttillstånd

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

Lägre frekvens av obstipation och sedering än övriga starka opioider⁵.

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

Referenser: **1)** Gutstein HB, Akil H. Opioid analgesics. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, eds. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basic of Therapeutics. 11th ed. McGraw-Hill; 2005: 547-590. **2)** Ebert B, Andersen S, Krogsgaard-Larsen P. Ketobemidone, methadone and pethidine are non-competitive N-methyl-D-aspartate (NMDA) antagonists in the rat cortex and spinal cord. *Neurosci Lett* 187 (3): 165-8, 1995. **3)** Codd EE, Shank RP, Schupsky JJ, Raffa RB. Serotonin and norepinephrine uptake inhibiting activity of centrally acting analgesics: structural determinants and role in antinociception. *J Pharmacol Exp Ther* 274 (3): 1263-70, 1995. **4)** Manfredi PL, Houde RW. Prescribing methadone, a unique analgesic. *J Support Oncol*. 2003; 1:216-220. **5)** FASS. www.fass.se

Bröstcancerboken – från besked till färdig behandling

En handfast och praktisk bok för alla som drabbats av bröstcancer. Den innehåller information, fakta och praktiska råd varvat med intervjuer. En hjälp under hela processen från misstanke om bröstcancer till hur en undersökning går till, vad beskedet innebär både medicinskt och mentalt, olika behandlingsformer och vad de innebär och vilka biverkningar de kan orsaka. Även anhörigperspektivet tas upp: Vad säger jag till barnen? Vilket stöd och hjälp kan anhöriga få? Men också frågor som: Hur hanterar jag mina rädslor? Kan jag träna? Ska jag äta någon särskild kost? Vad säger jag till arbetskamraterna? Kan jag fortsätta jobba? Vad händer när behandlingstiden är över?

Boken baseras på intervjuer med läkare, kuratorer och med ett stort antal bröstcancerpatienter. Författaren har också själv haft bröstcancer. (Källa: Norstedts)



PSA-nivå kan avgöra risk

I ett samarbete mellan Skånes Universitetssjukhus i Malmö, Lunds universitet och Memorial Sloan-Kettering Cancer Center i New York, har 1167 svenska män från 60 års ålder följts tills de dög eller fyllde 85. Männen delades in i två grupper beroende på PSA-värde. I nio fall av tio tillhörde de män som dog av prostatacancer gruppen med de högsta värdena.

–Slutsatsen är att PSA-värdet vid 60 års ålder kan förutspå risken att få en dödlig prostatacancer. Är värdet mindre än 1 ng/ml löper man en extremt liten risk, medan det om värdet är 2-3 finns skäl att följa upp med nya tester kanske vartannat år, säger Anders Bjartell, som tror att studien kan vara till stor nytta för exempelvis distriktsläkare som måste avgöra om man ska skicka en patient vidare till urologiklinik eller inte. (Källa: SvD)

Ny behandling med lovande resultat vid myelofibros

INC424, en så kallad JAK-hämmare, visar lovande resultat vid behandling av patienter med myelofibros. Det visar en studie publicerad i The New England Journal of Medicine.

Myelofibros är en sällsynt, livshotande blodcancer som kännetecknas av bindväv i benmärgen, förstörd mjälte, brist på röda blodkroppar (svår anemi) och viktnedgång. I Sverige får ett 40-tal personer myelofibros varje år.

Många patienter med myelofibros har en muterad gen (JAK) vars aktivitet driver på sjukdomens utveckling.

– Det handlar om en liten patientgrupp med en mycket allvarlig sjukdom. Här finns behov av forskningsframgångar. Därför känns det lovande att en helt ny substans har visat sig vara effektiv mot sjukdomssymtomen. Det kan vara av stort värde för många patienter med myelofibros, säger docent Mats Merup, överläkare på Karolinska universitetssjukhuset i Huddinge och Solna.

I den aktuella fas I/II-studien ingick 153 patienter. Hos 75 procent av dem minskade mjälten i storlek och patienterna fick bättre fysisk kapacitet. Även andra symtom som trötthet, nattliga svettningar och klåda lindrades. Patienter som hade drabbats av viktnedgång på grund av sjukdomen fick en betydelsefull viktuppgång. En annan fördel som observerades i studien var en minskning av cirkulerande inflammatoriska proteiner (cytokiner) i blodet. (Källa: Novartis)

Bättre resultat med dubbel dos vid spridd bröstcancer

Kvinnor med hormonkänslig bröstcancer som passerat klimakteriet och drabbats av spridd sjukdom eller återfall lever längre utan försämring med Faslodex (fulvestrant) i dubbel dos (500 mg). Det visar en studie som publicerats i tidskriften Journal of Clinical Oncology.

CONFIRM-studien är en dubbelblind, randomiserad fas III-studie som jämförde olika behandling av postmenopausala kvinnor med spridd hormonkänslig bröstcancer. Den ena kontrollgruppen behandlades med fulvestrant 500 mg och den andra gruppen fick fulvestrant 250 mg. Samtliga kvinnor hade tidigare behandlats med aromatashämmare eller antiöstrogener utan att nå tillfredsställande resultat. Studiens syfte var att undersöka hur lång tid det tog innan sjukdomen försämrades (TTP, time to progression).

– Studien visar att den nya 500 milligramsdosen ökar möjligheten för god effekt av Faslodex, vilket är ett viktigt framsteg för den här gruppen kvinnor, säger Tommy Fornander, överläkare vid Onkologiska kliniken, Karolinska universitetssjukhuset.

Patienter som behandlades med fulvestrant 500 mg (n=362) hade 20 procent lägre risk för sjukdomsprogress jämfört med dem som fick 250 mg (n=374), (HR 0,80; 95 procent CI 0,68–0,94; p=0,006). Det innebär att drygt var tredje kvinna (34 procent) som fick 500 mg fulvestrant var vid liv efter ett år och att sjukdomen inte hade förvärrats, vilket ska jämföras med 25 procent av dem som behandlades med 250 mg. Livskvaliteten och tolererbarheten var på samma nivå i de två grupperna. (Källa: Astrazeneca)



Afinitor[®] (everolimus)

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

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

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

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


AFINITOR[®]
(everolimus) Tabletter
Byt spår

Nytt läkemedel mot leukemi väntas bli godkänt inom EU

Läkemedlet Tasigna har fått ett positivt omdöme av EU:s läkemedelskommitté CHMP för behandling av patienter med nydiagnostiserad kronisk myeloisk leukemi. Normalt innebär det att läkemedlet blir godkänt inom tre månader. Tasigna ger bättre och snabbare effekt än föregångaren Glivec, visar en stor studie där även svenska patienter deltar. Tre gånger fler patienter visade inga analyserbara spår av sjukdom och färre gick in i en svårare fas av sjukdomen, så kallad blastkris. (Källa: Novartis)



Cervarix vinnare i upphandlingen av HPV-vaccin

Förvaltningsrätten i Stockholm har meddelat dom i målet om den nationella upphandlingen av vaccin mot livmoderhalscancer. Upphandlingen avser HPV-vaccin till barnvaccinationsprogrammet för flickor i årskurs fem och HPV-vaccin till flickor i åldern 13-17 år. Domstolen avslag yrkanden om att ändra eller att göra om upphandlingen. Rätten fastslår därmed att GSK:s vaccin Cervarix är rättmätig vinnare. Blir det inte ytterligare överprövningar innebär beslutet att landstingen inom kort kan börja ropa av vaccin enligt upphandlingsavtalet för alla flickor i åldern 11-17 år. (Källa: GSK)

Positiva resultat för vaccin mot glioblastom

En studie på 35 patienter publicerad i Journal of Clinical Oncology rapporterar att ett vaccin mot EGFR har visat positiva resultat på patienter som först behandlats med kirurgi, strålning och temozolomid. Patienterna i vaccingruppen ökade sin förväntade medianöverlevnad från 15 till 26 månader. De hade också en klart längre återfallsfri överlevnad, 14,2 jämfört med 6,3 månader för de som inte fick vaccin. (Källa: Reuters)



Celler tävlar om att leda nybildning av blodkärl

Ett internationellt forskarlag har upptäckt att cellerna tävlar om att leda nya förgreningar vid blodkärlsbildning. Forskarna har kartlagt ett antal nyckelreceptorer i blodkärlsväggen och har då sett att kommunikationen mellan intelligande celler är avgörande för att kora rätt ledare för nya blodkärlsförgreningar.

Den nya kunskapen, som presenteras i vetenskapstidskriften Nature Cell Biology, kan ha betydelse för att öka förståelsen för hur cancertumörer växer.

– Man skulle kunna säga att det är en form av social process hos cellerna som korar ledaren som ska driva blodkärlsförgreningen. Det är också så att ledarrollen ständigt utvärderas för att låta just den cell som är mest lämpad att leda det nya kärlet på rätt väg få uppgiften, säger Lars Jakobsson vid institutionen för biokemi och biofysik, Karolinska institutet och en av forskarna bakom studien. (Källa: KI)

Astrazeneca har ansökt om registrering för vandetanib

AstraZeneca har ansökt om registrering hos den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA och den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA för vandetanib för behandling av patienter med framskriden medullär sköldkörtelcancer.

Registreringsansökningarna grundas bland annat på resultaten från ZETA-studien. ZETA-studien var en dubbelblind och placebokontrollerad studie i fas III, där 331 patienter med framskriden medullär sköldkörtelcancer randomiserades till oral tillförsel en gång dagligen av vandetanib 300 mg eller placebo.

Resultaten presenterades i början av juni vid ASCO-kongressen i Chicago. Resultaten visade att behandling med vandetanib för patienter med framskriden medullär sköldkörtelcancer gav en signifikant förlängning av den progressionsfria överlevnadstiden, vilket var det primära effektmåttet i studien.

I ZETA-studien reducerade vandetanib sjukdomsprogress med 54 procent i jämförelse med placebo (riskkvot=0,46; $p=0,0001$). Objektiv respons (ORR), ett sekundärt effektmått, var 45 procent jämfört med 13 procent i de två grupperna ($p<0,0001$). (Källa: Astrazeneca)



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

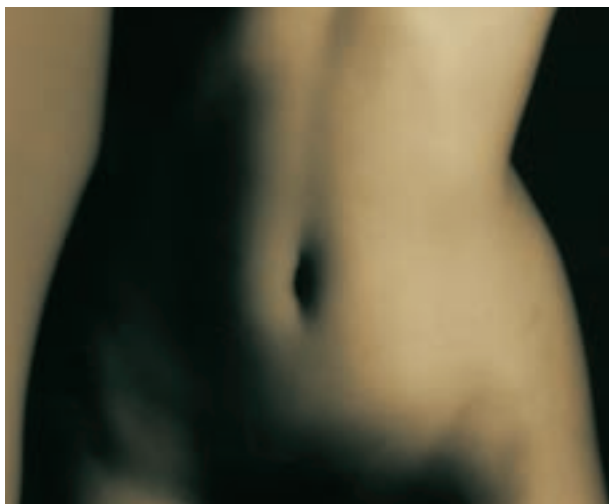
*Skelettkomplikationer kan försämra
livskvaliteten och förkorta överlevnaden,
ge därför dina patienter en skyddande
behandling för skelettet*

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



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

ZOMETA
zoledronic acid 

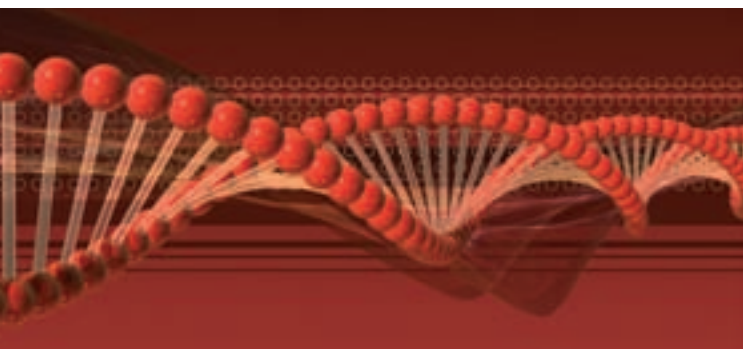


Spiral för att behandla livmodercancer

Spiral, som i dag används som preventivmedel, kan användas för att behandla livmodercancer i framtiden, visar italienska forskare i en ny studie. Spiralen släpper ifrån sig hormoner i livmodern som hämmar cellernas tillväxt, vilket kombineras med en injektion en gång i månaden med en annan sorts hormon som stoppar produktionen av östrogen.

I studien deltog kvinnor med ett tidigt stadium av livmodercancer. Ett år efter spiralbehandlingen togs spiralen ut om cantumören inte hade växt. Efter behandlingen kunde flera av kvinnorna få barn. Men läkarna rekommenderade kvinnorna att operera bort livmodern efter att de uppnått önskat antal barn, för att minimera risken att cancer kommer tillbaka.

Livmodercancer är den sjätte vanligaste formen av cancer hos kvinnor i världen och vanligtvis behandlas sjukdomen genom operation. Men forskarna menar att spiralbehandlingen skulle kunna vara ett alternativ för unga kvinnor som vill behålla förmågan att få barn. (Källa: Vetenskapsradion)



Trippelnegativ bröstcancer och BRCA-mutation ger lägre risk för återfall

En studie vid M D Anderson Cancer Center visar att kvinnor med trippelnegativ bröstcancer och BRCA-mutation har lägre risk för återfall jämfört med kvinnor som saknar denna mutation. Finndet kan peka ut vägen för studier för att hitta en "individualiserad behandling". Det visar också på vikten av att hitta ett genetiskt test för denna patientgrupp. Data presenterades i samband med 2010 års Breast Cancer Symposium. (Källa: M. D. Anderson Cancer Center)

2010 års Hamilton Fairley Award till Bengt Glimelius

Professor Bengt Glimelius, Akademiska sjukhuset i Uppsala, har tilldelats utmärkelsen Hamilton Fairley Award 2010 med motiveringen: "His major scientific achievements lie within clinical research and in making a difference for patients through clinical studies." . (Källa: ESMO)

Lysosym kombinerat med oljesyra dödar cancerceller via cellmembranet

Forskare vid Umeå universitet har framställt komplex (ELOA), mellan lysosym från häst och oljesyra och beskrivit dessa i detalj. Lysosym är ett protein med enzymatisk aktivitet som förekommer i många kroppsvätskor. Det är därmed lätt tillgängligt för bildande av ELOA.

Associeringen av lysosym med oljesyra ger ELOA nya egenskaper som inte finns i lysosym eller oljesyra var för sig. En av dessa egenskaper är att det visat sig kunna döda alla tumörceller som det testats på hittills. Detta utan att skada friska celler.

I studien visar forskarna att ELOA:s primära mål med interaktionen med levande PC12-celler är cellmembranet. Med hjälp av vattenskyende aminosyrarester på dess yta binder ELOA till cellmembranet, vilket ger membrandefekter. Membranet står emot skadorna till att börja med, men när de blivit tillräckligt omfattande krackelerar membranet och cellen dör.

Resultaten uppnåddes med hjälp av moderna biofysiska tekniker som ger insikt i realtid på nivån enstaka molekyler och celler. Forskningen bedrivs i samarbete med Karolinska institutet i Stockholm och laboratoriet för fysisk och teoretisk kemi vid universitetet i Oxford, England. (Källa: Umeå universitet)

Gratis
Cancernyheter
veckovis!

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

 **Onkologi** i sverige



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Dagens cancerforskning

leder fram till morgondagens
medicinska
framsteg



Trots att det har skett flera stora medicinska framsteg när det gäller behandlingen av cancer finns det fortfarande mycket kvar att göra när det gäller förbättringen av diagnostisering och behandling. Vår forskning och produktutveckling är inriktad på att identifiera nya terapier samt kartlägga viktiga cellmekanismer och härigenom få en bättre förståelse för varför cancer uppstår.

Vi är som företag dedikerade när det gäller att så snabbt som möjligt få fram framtidens individanpassade cancerbehandlingar för att kunna rädda liv och undvika onödigt lidande.

Våra ledord är *passion*, *innovation* och *engagemang*, och vår vision är att cancer ska vara en kronisk eller botbar sjukdom.

Vår forskningspipeline är inriktad på nya, specialiserade behandlingsområden. Därför värderar vi löpande alla nya och pågående projekt med potential att förbättra behandlingen av de som drabbas av cancer.

På Bayer anser vi att läkemedel ska vara effektiva, säkra och tillgängliga för alla patienter. Vi arbetar inte bara för att läkemedel ska nå ut på marknaden, utan även för att de ska hamna hos dem som bäst behöver behandlingen.

Oncology @ Bayer

Passion. Innovation. Dedication.

Bayer AB, Box 606 SE-169 26 Solna. Tel: +46 8-580 223 00,
Fax +46 8-580 223 01. www.bayerscheringpharma.se

Socialstyrelsens riktlinjer för LUNGANCER

Socialstyrelsen publicerade riktlinjer för bröstcancer, kolorektal cancer och prostatacancer år 2007. Samma år inleddes ett arbete med riktlinjer för lungcancer som beräknas bli färdigt i början av nästa år. Docent **Sverre Sörenson**, ordförande i faktagruppen i riktlinjearbetet, sammanfattar hur arbetet har genomförts.

Lungcancer skördar fler liv än någon annan form av cancer, i Sverige, i Europa och i hela världen. I vårt land, som har lägst förekomst av lungcancer i Europa, dör varje år mer än 3 000 personer i sjukdomen. Medan lungcancer förr mest drabbade män har förekomsten gradvis ökat hos kvinnor och bland nya fall är det numera lika många kvinnor som män. Fler svenska kvinnor avlider i lungcancer än i bröstcancer.

Rökning är den absolut viktigaste orsaken men i Sverige har 5 procent av män och 15 procent av kvinnor som

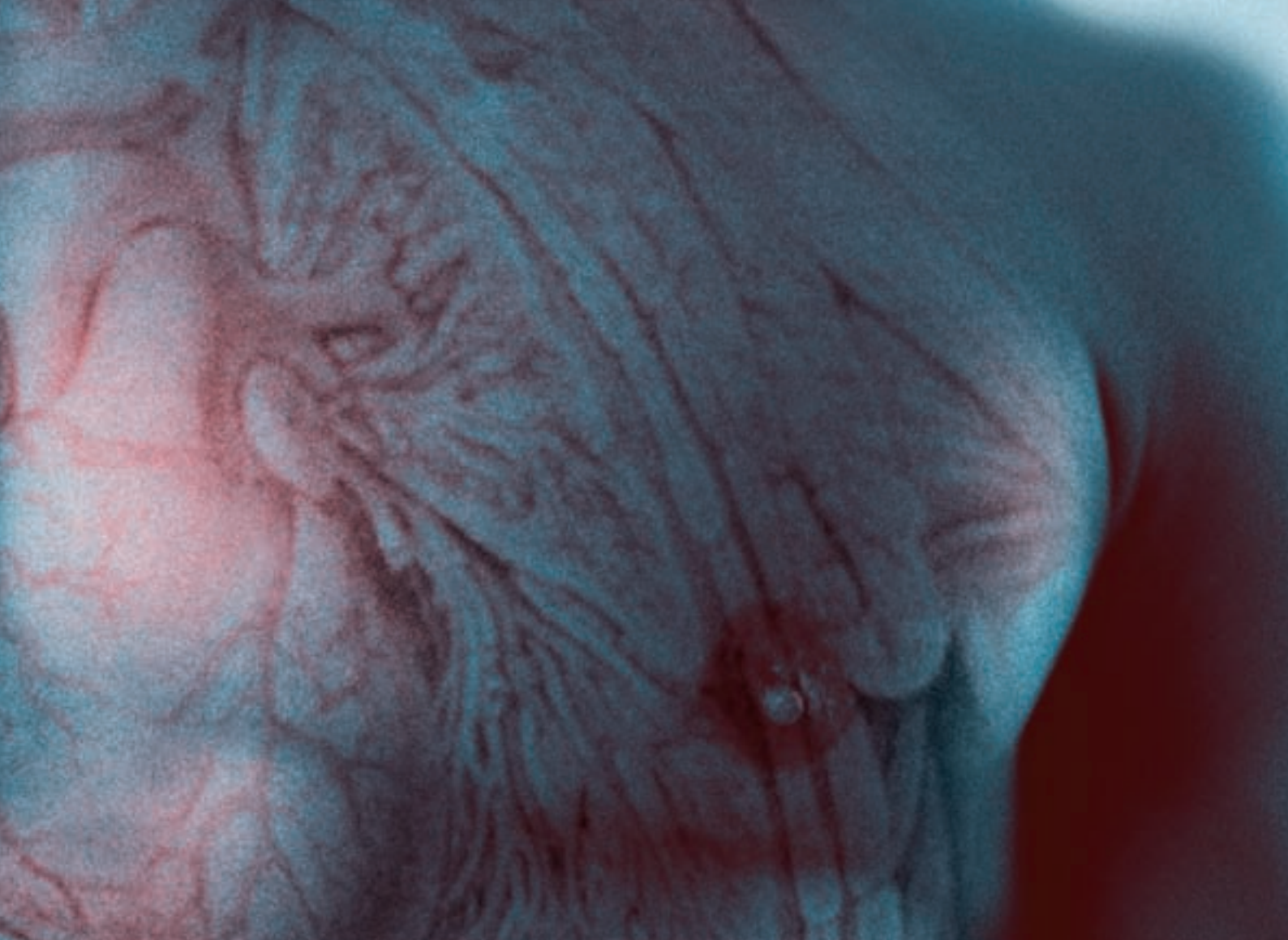
drabbas av lungcancer aldrig rökt. Sedan många år tillbaka har fördelningen på histologiska typer gradvis förändrats, med en sjunkande relativ förekomst av skivepitelcancer och småcellig cancer, som ofta sitter centralt i luftvägarna, och ökande förekomst av adenokarcinom, som oftast är perifert belägna i lungan. Mycket talar för att den utvecklingen orsakas av förändringar i cigarettedesign som har gett en ändrad carcinogen sammansättning och mindre partikelstorlek som medför mer perifer deposition.

Chansen till bot vid lungcancer är dessvärre sämre än vid andra vanliga cancersjukdomar men har långsamt förbättrats. Den relativa femårsöverlevnaden ligger på cirka 12 procent för män och 15 procent för kvinnor. Utan aktiv utredning och behandling skulle dessa siffror ligga mycket nära noll.

OLIKHETER I UTREDNING OCH BEHANDLING

En viktig källa till mer detaljerade uppgifter om lungcancer i Sverige är det nationella kvalitetsregistret som innehåller detaljerade data om svenska lungcancerpatienter från och med år 2002. För åren 2002–2008 omfattar det mer än 21 000 patienter. Man ser oväntade olikheter i överlevnad och i användning av metoder för diagnostik och behandling mellan olika regioner.

Andra datakällor, som Socialstyrelsens och SKL:s öppna jämförelser, pekar på skillnader mellan olika län. Det är inte troligt att sådana variationer bara beror på olikheter mellan patienterna. Samtidigt måste man betona att data



inte är lätta att tolka och inte kan ge omedelbara svar på frågor om under- eller överbehandling.

VÅRDPROGRAM

Nationella vårdprogram för lungcancer har publicerats 1991 och 2001. Ansvaret ligger hos den svenska planeringsgruppen för lungcancer, där lungmedicin, onkologi, toraxkirurgi och patologi är representerade. Ett par kapitel i den senaste versionen har uppdaterats på nätet men behovet av mer genomgående revision är tydligt och ett sådant arbete pågår.

Det finns regionala vårdprogram för lungcancer som är mer uppdaterade, bland annat för Stockholm-Gotlandsregionen. Upplägget av regionala vårdprogram varierar ganska mycket, från mer kokboksartad text till att också ge en kompletterande redovisning av bakomliggande evidens. Det finns också variationer i hur väl regionala vårdprogram har förankrats hos huvudmannen.

Grundtanken är att det nationella vårdprogrammet ska förmedla principer för utredning och behandling och redo-

visa det aktuella faktaunderlaget. Regionala vårdprogram definierar mer konkreta val av utrednings- och behandlingsmodeller samt remissvägar. I flera situationer finns olika vägar att gå, delvis bestämda av historia och lokala traditioner, och total likformighet är därför orealistisk.

RIKTLINJEARBETETS SYFTE

Socialstyrelsens riktlinjer är rekommendationer på gruppnivå som har flera målgrupper – politiker, tjänstemän och verksamhetschefer, vård- och omsorgspersonal, men också patienter och deras anhöriga. Riktlinjernas mål är att bidra till god och evidensbaserad vård, att ge underlag för vårdens organisation och underlag för vårdprogram. God vård förutsätts vara kunskapsbaserad och ändamålsenlig, säker, patientfokuserad och effektiv. Den ska också vara jämlik och ges i rimlig tid. Syftet med riktlinjerna är också att stödja beslut om resursfördelning och ett ordnat införande av nya metoder samt utmönstring av gamla och ineffektiva metoder.

Riktlinjer har sedan 1996 publicerats inom en rad olika sjukdomsområden såsom diabetes, hjärtsjukdom, stroke, depression och ångestsyndrom. År 2007 utkom riktlinjer för bröstcancer, kolorektal cancer och prostatacancer. Man hade där en bred och heltäckande ambition som krävde en omfattande arbetsinsats.

Samma år fattades beslut om att utarbeta riktlinjer för lungcancer men man valde då ett mer selektivt arbetssätt. Riktlinjerna avgränsades till speciellt kostnadskrävande åtgärder med tveksam nytta, åtgärder som var kontroversiella inom professionen, områden med kvalitetsbrister eller praxisskillnader och områden där etiska problem förelåg. Ett sådant upplägg ställer förstås ökade krav på att de mindre kontroversiella frågorna på ett uppdaterat sätt belyses i vårdprogram.

Prevention – oerhört viktig vid lungcancer – ingår inte i uppdraget utan tas upp i ett annat, bredare riktlinjearbete om sjukdomsförebyggande åtgärder. I delområdet palliation finns frågeställ-

ningar av mer allmän natur som tagits upp i tidigare cancerriktlinjer.

ARBETETS STRUKTUR

Den syntaktiska basen i riktlinjearbetet är begreppsparet tillstånd och åtgärd. I inledningsskedet formuleras en lista över tillstånds- och åtgärdspar, som efter hand kan behöva modifieras. Det grundläggande arbetet utförs av en *medicinsk faktagrupp*, med en ansvarig person för vart och ett av områdena diagnostik, kirurgi, strålbehandling, kemoterapi, palliation och omvårdnad. En vetenskaplig profil eftersträvas för faktagruppens medlemmar.

För varje tillstånds- och åtgärdspar uppdrar faktagruppen åt en vetenskaplig författare att i samarbete med bibliotekarie på Socialstyrelsen göra en litteratursökning. Studier måste vara publicerade i tidskrift som har extern kvalitetsgranskning för att kunna beaktas. Resultatet av sökningen sorteras och gallras. Relevanta studier tabelleras och resultat sammanfattas i text. Fokus ligger på prospektiva randomiserade studier. Prioriterade effektmått är total överlevnad och livskvalitet.

I studier av diagnostik måste dock i regel andra, vikarierande effektmått användas. Granskning av studier och eventuella systematiska översikter och metaanalyser sker efter särskilda mallar och evidens graderas efter GRADE, ett internationellt system som används bland annat av WHO. Utvalda tillstånds- och åtgärdspar blir föremål för hälsoekonomisk analys som utförs av den *hälsoekonomiska faktagruppen*. Alla dokument granskas av den medicinska faktagruppens ordförande i dialog med Socialstyrelsens representanter i *projektledningsgruppen*.

I vissa fall blir slutsatsen av litteraturgenomgången att vetenskapligt underlag saknas. Ibland blir bedömningen att kunskap kan överföras från närliggande områden. Ett alternativ kan vara ett strukturerat konsensusförfarande där en expertpanel får ta ställning till åtgärden. Någon gång blir det nödvändigt att stryka frågeställningen.

I det efterföljande steget blir åtgärderna i arbetsdokumenten föremål för

prioritering. Ansvaret ligger på en från faktagruppen oberoende *prioriteringsgrupp*, där medlemmarna är mer profilerade mot delaktighet i praktisk sjukvård. Urvalet har skett med stöd från specialistföreningarna och ska vara så representativt som möjligt. I gruppen finns också företrädare för etik och hälsoekonomi.

Gruppen prioriterar på en skala från 1 till 10, där 1 är högsta och 10 lägsta prioritet, och där man också kan välja något av alternativen "icke-göra" och "FoU". "Icke-göra" betyder att åtgärden inte ska utföras i sjukvården. "FoU" betyder att den endast ska förekomma inom ramen för studier. Däremot är det inte prioriteringsgruppens uppgift att rekommendera att forskningsprojekt utförs.

Riktlinjearbetet har från början förankrats i möten med huvudmän, onkologiska center, specialistföreningar och patientförening. När den preliminära versionen är klar arrangeras regionala seminarier för politiker, tjänstemän och företrädare för professionen. På det sättet ges möjlighet till återkoppling och kritiska synpunkter innan den slutliga versionen publiceras.

GENOMFÖRANDE

Riktlinjearbetet vid lungcancer inleddes hösten 2007 med rekrytering av nyckelpersoner. Faktaarbetet påbörjades 2008 och sammanlagt tre prioriteringsinternet genomfördes hösten 2009 och i januari 2010. En preliminär version av riktlinjerna presenterades den 17 juni 2010 och kan laddas ner från Socialstyrelsens hemsida. Den diskuteras vid regionala seminarier sommar och höst 2010. Tidsfönstret för att ge synpunkter sträcker sig fram till den 5 november 2010. Planen är att publicera en slutlig version i början av 2011.

Riktlinjerna kommer att presenteras i olika versioner som riktas till politiker och beslutsfattare, till professionen och till patienter och anhöriga. Den slutliga versionen innehåller tre delar: stöd för styrning och ledning, vetenskapliga underlag som utgör resultat av faktaarbetet samt en del för patienter och anhöriga.

I riktlinjearbetet medverkar också kommunikatörer. En lista över kvalitets-

indikatorer definieras som instrument för att följa upp effekten av riktlinjerna. Publicering av riktlinjer innebär ett åtagande att regelbundet göra uppdateringar, normalt med några få års mellanrum.

Riktlinjerna vid lungcancer omfattar 66 rekommendationer, fördelade på områdena diagnostik, kirurgi, strålbehandling, läkemedelsbehandling, palliation och omvårdnad. Den största gruppen, 24 stycken, ligger inom området diagnostik. Tjugofyra centrala rekommendationer, hämtade från alla delområden, har valts ut till dokumentet Stöd för styrning och ledning som också innehåller bedömningar av konsekvenserna för hälso- och sjukvårdens ekonomi och organisation.

EXEMPEL

Exempel på metoder som får hög prioritet är PET-DT, EUS (endoskopiskt ultraljud) och EBUS (endobronkiellt ultraljud) i diagnostik och stadieindelning. Inom det kirurgiska fältet berörs dissektion respektive sampling av lymfkörtlar i samband med operation.

Stereotaktisk strålbehandling tas upp inom radioterapi och i läkemedelsbehandlingen finns frågeställningar som gäller adjuvant kemoterapi vid icke småcellig lungcancer i stadium IA och IB liksom en del nyare läkemedel.

I omvårdnadsdelen tas bland annat användning av symtomskattningsinstrument och nutritionsstöd upp. Stent vid central luftvägsobstruktion och vena cava superiorsyndrom är exempel på frågor som behandlas i det palliativa avsnittet.

Evidensgradering av vetenskapligt underlag är ett viktigt element i arbetet, men hög evidens utgör inget absolut krav för hög prioritering av en åtgärd. Den multidisciplinära konferensen lyfts i riktlinjerna fram som ett viktigt instrument för att tillförsäkra den enskilda personen med lungcancer bästa möjliga utredning och behandling.

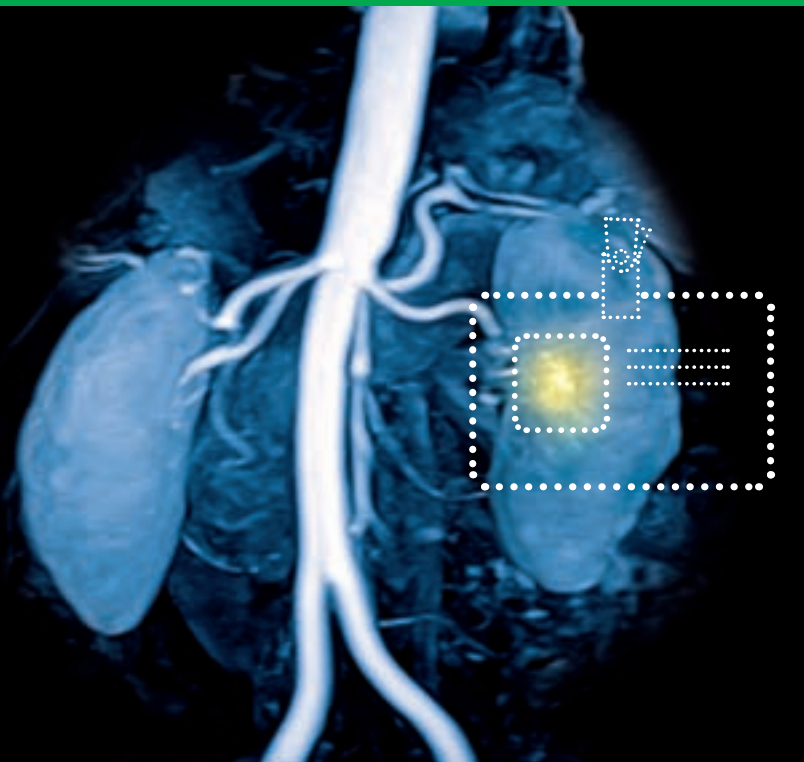
I det fallet finns inget tungt underlag från litteraturen och prioriteringen utgår från en enstämmig konsensus och tillståndets svårighetsgrad.



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

Vår vision för Sverige är att:

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



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

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

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

Tillsammans kan vi göra det möjligt

1422-Pfizer-02/2010-10839

AROMASIN[®]
exemestan tabletter

SUTENT[®] kapsel
sunitinibmalat

TORISEL[™]
(temsirolimus) injection

CAMPTO[®]
irinotecan





– en modern och effektiv utveckling av brachyterapi.

Vid Universitetssjukhuset i Örebro har sedan 1993 mer än 650 patienter behandlats med PDR-brachyterapi, som ger en så kallad pulsad dosrat lokalt in till tumören. Långtidsdata från dessa kliniska behandlingar ligger till grund för en avhandling, som med tre artiklar är först att systematiskt försöka dokumentera och jämföra långtidsresultat av PDR med klassisk cLDR-brachyterapi, som ger kontinuerlig låg dosrat. Avhandlingen presenteras här av överläkare **Bengt Johansson**, Onkologiska kliniken, Universitetssjukhuset Örebro.

Klinisk radioterapi kom tidigt att utvecklas i två huvudgrenar, som båda är baserade på nobelprisen till Wilhelm Conrad Röntgen och makarna Marie och Pierre Curie, extern radioterapi (ERT) och brachyterapi (BT).

Elektriskt alstrad röntgenstrålning ger upphov till extern radioterapi. Från dagens linjäracceleratorer alstras fotonstrålning på cirka en meters avstånd från patienten. Strålningen måste passera friska vävnader för att nå målet. Sådan behandling ges i det typiska fallet fraktionerad med 2 Gy per vardag i 5–7 veckor.

Brachyterapi ger också fotonstrålning men denna alstras från ett radioaktivt ämne (tidigare radium, numera iridium) som kontinuerligt ger strålning under 3–7 dygn (kontinuerlig låg dosrat; cLDR). I brachyterapi appliceras strål-

källan i direkt kontakt med tumören och strålningen behöver inte passera friska vävnader för att nå målet. Brachyterapiens kärna är alltså att den ger en hög lokal dos till tumören och en liten dos till omkringliggande vävnader figur 1.

Modern radiobiologilitteratur beskriver fortfarande cLDR-brachyterapi som den strålbehandling som snabbast ger en terapidos till en tumör med stort terapeutiskt fönster (hög effekt och få biverkningar).

USÖ BLAND PDR-PIONJÄRERNA

Extern radioterapi är i dag den dominerande radioterapigrenen med mer än 20 000 behandlade patienter per år i Sverige². Brachyterapi används i mer speciella cancerfall (främst cancer i underliv, prostata och huvud/hals) på 1 300 patienter per år i Sverige.



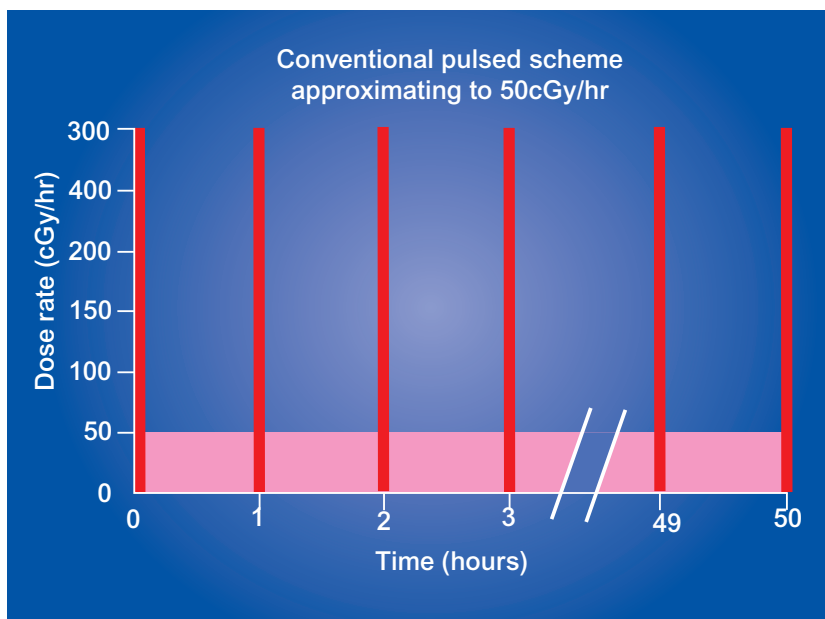
Figur 1. Resultatet fem år efter behandling med cLDR-brachyterapi av läppcancer på vänster överläpp.

Utvecklingen av brachyterapi hämmades ända fram till 1990-talet av att strålkällorna gav kontinuerlig strålning. Det har medfört strålexponering av personal både vid applikation och vård av patienten. Patienten behövde också isoleras under behandlingsperioden.

Under 1980 talet utvecklades maskiner som sekventiellt kunde ladda en miniatyriserad strålkälla (diameter på en millimeter) med hög precision i applikatorer som placerats i tumören (maskinell efterladdning). Detta medför att personal inte längre behöver bli exponerade för små stråldoser.

1991 väckte radiobiologerna David Brenner och Eric Hall idén till pulsad dosrat (PDR) där man efterliknar den kontinuerliga cLDR-bestrålningen med korta pulser (10–20 minuter) givna med 1–2 timmars intervall (figur 2)³. Den totalt givna dosen och behandlingstiden är identisk i en jämförelse mellan cLDR och PDR. Denna hypotes kunde under mitten av 1990-talet bekräftas i *in-vitro*-studier, *in-vivo*-studier och i små kliniska studier.

Universitetssjukhuset i Örebro var pionjär i Norden med att starta PDR-brachyterapi, med en maskin 1993 och med två maskiner 1996. Initialt fick patienter så kallad boost (dostillskott) till extern radioterapi (exempelvis tungbascancer). Senare användes PDR som enda behandling (så kallad monobrachyterapi) vid exempelvis läppcancer och som adjuvant tilläggshandling till kirurgi av tidig bröstcancer. Totalt har mer än 650 patienter behandlats och följs upp i en klinisk



Figur 2. Principen för PDR (pulsad dose rate), där korta pulser en gång per timma (röda staplar) simulerar kontinuerlig LDR (low dose rate)-bestrålning (rosa område).



Figur 3. Vid accelererad partiell bröstbehandling, APBI, strålbehandlar man bara den sektor där lokalrecidivrisken huvudsakligen sitter.

nisk registrering. Dessa långtidsdata ligger till grund för avhandlingen, som med tre artiklar är först att systematiskt försöka dokumentera och jämföra långtidsresultat av PDR jämfört med klassisk cLDR.

PDR-BT VID BRÖSTCANCER

Studie 1. *"En experimentell dosimetrisk studie av fördelar och eventuella risker med adjuvant PDR-brachyterapi vid bröstcancer."*

Tillägg av strålbehandling efter bröstbevarande kirurgi av tidig bröstcancer är väl studerad i stora undersökningar. Risken för lokalrecidiv minskar med två tredjedelar. Majoriteten av lokalrecidiven sitter i den sektor av bröstet där primärtumören har opererats⁴.

Risken för recidiv eller nya tumörer i andra sektorer av bröstet motsvarar risken att utveckla cancer i det kontralaterala bröstet. Detta faktum väckte på tidigt 1990-tal idén till accelererad partiell



Styrkan sitter inte bara i den enkla administrationen.



Med Procren Depot har vi länge kunnat erbjuda en effektiv och väldokumenterad behandling för de prostatacancerpatienter som kräver androgensuppression¹⁻³

I syfte att förenkla administrationen har vi utvecklat en förfylld spruta, en tunn injektionsnål och möjligheten för dig och din patient att välja hur ofta injektionerna ska ges³.

Snart kan vi även erbjuda ett mer personligt stöd

Nu tar vi ytterligare ett steg och utvecklar en webbsida för att kunna erbjuda patienter och anhöriga ett mer personligt stöd. Utöver kunskap och råd om sjukdomen och dess behandling, är syftet med sidan att erbjuda individuella svar på medicinska frågor och underlätta kontakten med andra i samma situation. En satsning som vi tror inte bara kommer att innebära minskad oro och ökade möjligheter för dina patienter, utan även underlätta arbetet för dig.

Webbsidan beräknas vara färdig under hösten. Har du tankar och idéer om innehållet eller vilka funktioner du skulle vilja se på sidan, skicka gärna ett mail till: input@abbott.com

PROCREN[®]
DEPOT
LEUPRORELIN

Procren Depot (leuprorelin), Rx, F, L02AE02, SPC 2010-08-03. 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 3,75 mg, pulver och vätska till injektionsvätska, suspension. Procren Depot 3,75 mg, pulver och vätska till injektionsvätska, suspension i förfylld spruta. Procren Depot 11,25 mg, pulver och vätska till injektionsvätska, suspension. Procren Depot 11,25 mg, pulver och vätska till injektionsvätska, suspension i förfylld spruta. Procren Depot 30,0 mg, pulver och vätska till injektionsvätska, suspension i förfylld spruta alla med 23 G nål. Kontraindikationer: överkänslighet mot leuprorelin, liknande nonapeptider, eller något hjälpämne. För fullständig produktinformation och prisuppgift, se www.fass.se.

Referenser: 1. Kienle E, et al. Urol Int 1996;56(suppl 1):23-30. 2. Data on file. 3. Fass.se.

Institution	n	Brachyterapi-teknik	median upp-följning	5 år LRF	10 år LRF	GEC
William Beaumont Hospital, Detroit	199	LDR/HDR	9,6 år	97,8%	95,0%	98%
National Institute of Oncology, Budapest	45	HDR	11,1 år	95,6%	90,7%	78%
Universitetssjukhuset, Örebro	51	PDR	10,8 år	96,0%	90,0%	56%

Tabell 1. Tre behandlingsserier med accelererad partiell bröstbestrålning och tio års uppföljning. APBI = accelererad partiell bestrålning; n = antal patienter; LDR = lågdosrat; HDR = högdosrat; PDR = pulsat dosrat; LRF = andel patienter lokalt recidivfria efter fem och tio år; GEC = good to excellent cosmesis.

bröstbestrålning (APBI), där man bara strålbehandlar den sektor där lokalrecidivrisken huvudsakligen sitter (figur 3).

Vi jämförde stråldoser till olika identiska punkter i en kroppsekvivalent docka (fantom). Dosen 50 Gy med vanlig extern strålbehandling till hela bröstet jämfördes med samma dos given med APBI PDR-brachyterapi till operationskvadranten på vänster bröst.

All strålbehandling ger en viss liten dos till hela kroppen beroende på läckage och spridning av strålning från behandlingsapparaten. Vi uppmätte detta i olika nivåer av benmärgen och i inre

att minimera dosbelastning till närliggande hjärta och lungor⁵. Moderna ERT-tekniker kan numera kontrollera och minimera doser till hjärtat.

SLIPPER KRAFTIG HUDREAKTION

Studie 2. "Långtidsuppföljning av adjuvant PDR BT efter bröstbevarande kirurgi av T1-T2 bröstcancer."

Mellan 1994 och 2003 behandlades 51 bröstcancerfall med APBI PDR-brachyterapi. Medianåldern var 53 (40–72 år). Behandlingen ges via 10–15 inopererade interstitiella plastkatetrar. I 30 procent av fallen blev dessa inlagda i

I avhandlingen uppdaterades uppföljningen till i median 130 månader (mer än tio år). För närvarande finns tre patientserier med tio års uppföljning, från William Beaumont Hospital i Detroit, National Institute of Oncology i Budapest och Universitetssjukhuset i Örebro (tabell 1).

Endast ett av lokalrecidiven i Örebro-materialet låg inom det bestrålade området, resterande fyra recidiv låg inom andra sektorer av bröstet och utgörs av nyttillkomna cancerumörer. Detta kan jämföras med att det i materialet förekom tre nya cancerumörer i det kontralaterala bröstet.

Det kosmetiska utfallet i vårt material avvek från de andra studierna med en lägre andel fall (56 procent) som klassades som "good to excellent cosmesis" (GEC). En förklaring till det är att vi under den tidsperiod som studien innefattade inte utförde tredimensionell dator-tomografibaserad dosplanering. En del patienter fick stråldosen för nära hudytan vilket visade sig vara negativt för det kosmetiska utfallet. Med nuvarande dosplanering ser vi inte dessa problem.

I en publikation från European Group of Brachytherapy där alla fas II-data från moderna studier har sammanställts finns riktlinjer för när APBI kan användas⁷. Enligt de riktlinjerna ska patienten vara äldre än femtio år, tumören ska vara unifokal, den kan vara av alla histologier utom lobulär cancer, i stadium T1N0 eller T2N0 (30 millimeter eller mindre), den kan vara av alla differentieringsgrader oavsett receptorstatus, det krävs radikal kirurgi med två millimeters eller större marginal och lymfkärlsinväxt eller extensiv cancer in situ får inte förekomma.

"Universitetssjukhuset i Örebro var pionjär i Norden med att starta PDR-brachyterapi."

kropporgan. Slutsatsen blev att strålbidraget till mätpunkter på stort avstånd till vänster bröst var lika mellan de olika strålbehandlingsmetoderna.

PDR-brachyterapi kan alltså inte vara mer skadligt än konventionell extern radioterapi.

I mätpunkter i nära anslutning (fem centimeter eller närmare) till målorganet fann vi att PDR-brachyterapi ger signifikant mindre dos. Detta belyser brachyterapiens grundprincip att strålningen koncentreras till målet och ger mindre belastning av omkringliggande friska vävnader.

Med tidigare extern radioterapi kunde man i studier verifiera en överdödlighet i hjärtsjukdom som gjorde att den förväntade överlevnadsvinsten av minskad förekomst av lokalrecidiv försvann. Brachyterapi erbjuder alltså en möjlighet

samma seans som bröstoperationen. I två tredjedelar gjordes i stället behandlingen i en separat procedur några veckor efter operationen. Behandlingen gavs till samma dos (50 Gy) som vanlig extern radioterapi men inom loppet av endast fem dygn (därför benämningen accelererad partiell bestrålning, APBI).

Eftersom stråldosen ges inne i bröstet slipper patienten den kraftiga hudreaktion som vanligen uppstår vid extern radioterapi.

Majoriteten av patienterna hade speciella indikationer som ledde till valet av APBI som metod. Många patienter hade tidigare fått extern strålbehandling för bröstcancer i andra sidans bröst. Några hade tidigare fått strålbehandling för Hodgkins sjukdom⁶. Några patienter hade handikapp som gjorde APBI till en mer bekväm metod.



VOTRIENT:

Fördröjer progressen av avancerad njurcellscancer.

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

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

Votrient (pazopanib) Rx, EF, ATC KOD L01XE11

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

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

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

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

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

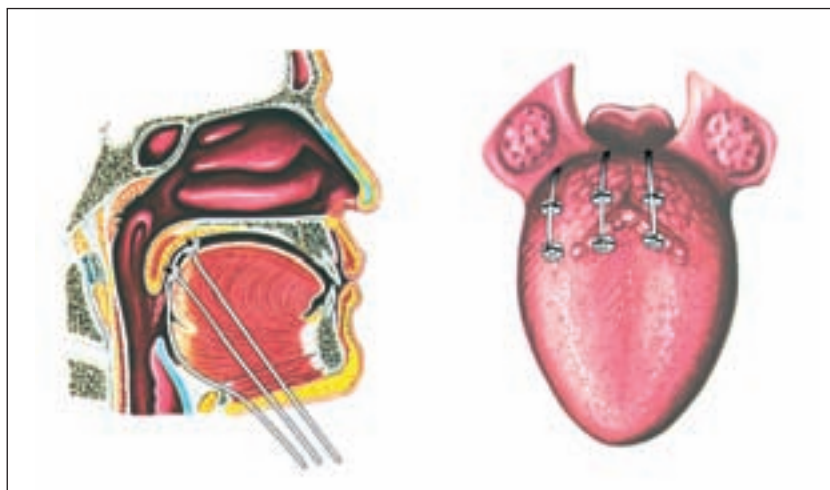
Referens:

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



GlaxoSmithKline
Oncology

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



Figur 4. Kateterimplantat vid tungbascancer. Tungroten sedd från sidan i genomskärning (vänster) och uppfifrån (höger)

Grundat på dessa riktlinjer kommer vi att erbjuda denna behandling i utvalda fall.

Fas III-data väntas från en europeisk och en amerikansk studie inom några år.

PDR-BT VID TUNGBASCANCER

Studie 3. "Långtidsresultat av tilläggsbehandling med PDR BT vid tungbascancer."

Tungbascancer är en relativt ovanlig cancerform med omkring 50 nya fall per år i Sverige. Incidensen har ökat de senaste åren. Rökning och subklinisk HPV-infektion är två etiologiska orsaker till denna cancerform.

Beroende på terapitradition brukas två olika behandlingsvägar. Kirurgi och postoperativ extern strålbehandling används av en del center. Tumörens belägenhet gör dock att kirurgi ofta medför en hel del funktionsnedsättning varför många föredrar enbart radioterapi i någon form⁸.

Mellan 1994 och 2007 behandlade vi 83 patienter med en kombination av extern radioterapi 40,8 Gy under 2,5 veckor och två veckor senare med PDR-brachyterapi 35 Gy som tillägg (boost) för att öka dosen i tumören. De fall som hade spridning till halslymfkörtlar opererades med halskörtelutrymning i samma ingrepp som BT-implantationen (figur 4).

Patientgruppen som studerades utgjorde drygt 80 procent av alla tungbascancerfall som sågs på Huvud/Hals Onkologiskt Center i Örebro. Tungbascancer debuterar ofta i avancerade stadier, 92 procent av våra patienter var i stadium III och IV. Medianåldern i gruppen var 60 år (38–82) år och efter fem års uppföljning var 89 procent lokalt tumörfria. Tabell 2 jämför lokal tumörfrihet och fem års överlevnad i Örebro med publicerade data.

Vi finner utomordentligt goda lokala resultat med vår kombination av extern radioterapi och PDR-brachyterapi. 95

procent av patientgruppen var fri från recidiv i halslymfkörtlarna efter fem år.

Flertalet av patienterna får en period av försvårat födointag och vikttnedgång efter behandlingen men den långsiktiga livskvaliteten, som kartlades på alla levande patienter, var god. Den allvarligaste bieffekten är strålnekros, 13 procent av patienterna hade små och övergående mjukdelsnekroser och 12 procent mer långdragna och omfattande nekroser i mjukdelar och/eller käkben som krävde kirurgisk intervention. Med modern tredimensionell dosplanering har risk för nekros minskat avsevärt.

PDR MONO-BT AV LÄPPCANCER

I Sverige upptäcks årligen 150 fall av läppcancer. De flesta tumörerna behandlas med kirurgi. Extern radioterapi används sällan för behandling av lokal läppcancer beroende på lång behandlingstid och svårighet att avgränsa behandlingen till en liten volym. Dock är brachyterapi ett alternativ till kirurgi, främst om tumörerna överstiger tio millimeter i bredd och växer nära mungipa eller på överläppen. Vid recidiv efter kirurgi eller icke radikal kirurgi bör brachyterapi alltid övervägas.

1995–2007 behandlades 43 patienter med läppcancer med enbart 55–60 Gy PDR-brachyterapi på 5,5–6 dygn. Medianåldern för gruppen var 74 år (37–92 år) och uppföljningstiden var i median 55 månader. Implantationen utförs i ledningsanestesi och patienten är inlagd under en vecka (figur 5). Efter behandlingen uppstår en lokal och kraftig reaktion (rodnad, sårbildning) som läker på en månad. Långsiktiga bieffekter till behandlingen är ovanliga och den kosmetiska läkningen är utomordentlig (figur 5). Tabell 3 visar hur lokal tumörkontroll (procent) i Örebrostudien utföll i

ÖREBROSTUDIEN JÄMFÖRD MED ANDRA BEHANDLINGSKOMBINATIONER PÅ TUNGBASCANCER

Studie	Antal	Lokal tumörläkning (5 år)	Överlevnad (5 år)
Universitetssjukhuset, Örebro	–	89%	65%
ERT + LDR BT	6	64-89%	26-87%
Kirurgi + postop ERT	2	82%	49-51%
ERT enbart	3	44-85%	49-59%

Tabell 2. Olika behandlingstrategier för tungbascancer med angivet antal studier och femårsresultat för andelen lokal tumörläkning och total överlevnad. ERT = extern radioterapi; LDR BT = lågdosrat brachyterapi.

LÄPPCANCER RESULTAT MED KONTINUERLIG KLASSISK BRACHYTERAPI OCH PDR

Studie	Brachyterapi-teknik	n	FU (m)	T1	T2	T3	alla
GEC-ESTRO	LDR	2 794	60	95%	91,8%	81%	94%
Universitetssjukhuset, Örebro	PDR	43	54	95%	94%	100%	95%

Tabell 3. Andel lokal tumörkontroll i Örebrostudien i jämförelse med en stor enkätstudie GEC-ESTRO från många behandlingscenter inom European Group of Brachytherapy 1993. LDR = lågdosrat; PDR = pulsad dosrat; n = antal patienter; FU = uppföljningstid i månader; T = tumörstadium.



Figur 5. PDR-brachyterapi av läppcancer under behandling (till vänster) och lång tid efter (till höger).

jämförelse med en stor enkätstudie från många behandlingscenter inom European Group of Brachytherapy 1993(9).

Sammanfattning av avhandlingen

- Indikerar systematiskt att långtidsresultat för PDR brachyterapi förefaller vara lika bra som klassisk cLDR brachyterapi som tilläggsbehandling, adjuvant behandling och som monoterapi.

- Visar att modern tredimensionell datortomografibaserad dosplanering kan minska risken för bieffekter av brachyterapi metoder.

- PDR-fraktionering/teknologi förbättrar patientomvårdnaden och gör behandlingen tillgänglig för fler patienter och fler tumörlokaler.

Referenser

1. Steel G, editor. Basic clinical radiobiology: Edward Arnold; 1993.

2. Moller TR, Brorsson B, Ceberg J, Frodin JE, Lindholm C, Nylen U, et al. A prospective survey of radiotherapy practice 2001 in Sweden. *Acta Oncol* 2003;42(5-6):387-410.

3. Brenner DJ, Hall EJ. Conditions for the equivalence of continuous to pulsed low dose rate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;20(1):181-90.

4. Liljegren G, Holmberg L, Bergh J, Lindgren A, Tabar L, Nordgren H, et al. 10-Year results after sector resection with or without postoperative radiotherapy for stage I breast cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1999;17(8):2326-33.

5. Johansson B, Persson E, Westman G, Persliden J. Phantom study of radiation doses outside the target volume brachytherapy versus external radiotherapy of early breast cancer. *Radiother Oncol* 2003;69(1):107-12.

6. Johansson B, Karlsson L, Liljegren G, Hardell L, Persliden J. Pulsed dose rate brachytherapy as the sole adjuvant radiotherapy after breast-conserving surgery of T1-T2 breast cancer: first long time results from a clinical study. *Radiother Oncol* 2009;90(1):30-5.

7. Polgar C, Limbergen EV, Potter R, Kovacs G, Polo A, Lyczek J, et al. Patient selection for accelerated partial-breast irradiation (APBI) after breast-conserving surgery: Recommendations of the Groupe Europeen de Curietherapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) breast cancer working group based on clinical evidence (2009). *Radiother Oncol* 2010.

8. Mendenhall WM, Stringer SP, Amdur RJ, Hinerman RW, Moore-Higgs GJ, Cassisi NJ. Is radiation therapy a preferred alternative to surgery for squamous cell carcinoma of the base of tongue? *J Clin Oncol* 2000;18(1):35-42.

9. Gerbaulet A, Pötter R, Mazon J-J, Meerens H, Van Limbergen E, editors. The GEC ESTRO Handbook of Brachytherapy. Brussels: ESTRO; 2002.

BENGT JOHANSSON, ÖVERLÄKARE, ONKOLOGISKA KLINIKEN, UNIVERSITETSSJUKHUSET ÖREBRO, BENGT.JOHANSSON@OREBROLL.SE





Behandling av AML utlöser RESISTENSMEKANISMER

Det är inte helt klarlagt vad resistens mot cytostatika beror på. Vid akut myeloisk leukemi har man kunnat identifiera flera involverade mekanismer. **Malin Prenkert** har i sin avhandling "On mechanisms of drug resistance in acute myeloid leukemia" bland annat sett att behandling av akut myeloisk leukemi med Ara-C uppreglerar kända och potentiella nya resistensmekanismer. Här sammanfattar hon sin avhandling.

Cytostatikaresistens är ett utbrett problem vid behandling av många maligna sjukdomar. Av dem som diagnostiseras med akut myeloisk leukemi (AML) uppvisar cirka en tredjedel resistens redan från början. Andra svarar först på behandlingen men får senare återfall i sin sjukdom och har då

ofta utvecklat resistens mot all tillgänglig behandling.

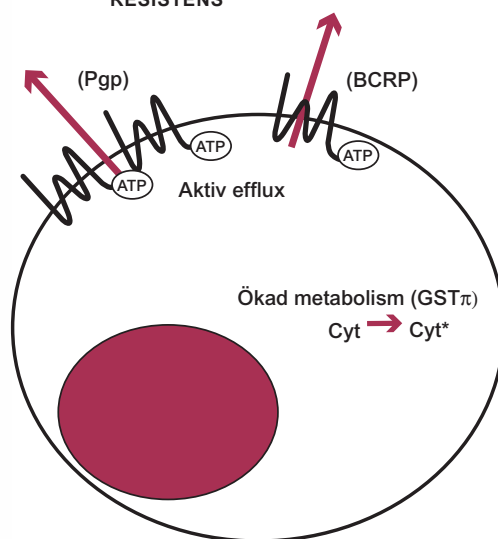
Det finns i dag ingen generellt accepterad metod för att förutsäga vem som kommer att utveckla resistens. Det finns därför en risk att enskilda patienter överbehandlas med allvarliga biverkningar utan att man uppnår önskad effekt i form av celldöd, på grund av att cellerna tolererar det givna cytostatikat.

Det är ännu inte helt kartlagt vad som orsakar resistens mot cytostatika, men på cellnivå har man kunnat identifiera flera involverade mekanismer (figur 1).

Membranbundna transportproteiner finns normalt i alla celler som används i kroppens försvar mot främmande substanser. De kan också uppregleras till exempel i leukemiceller och involveras i cellens resistens mot cytostatika. Pgp (permeability glycoprotein) är ett av de första transportproteinerna som kunde kopplas till cytostatikaresistens.

Överuttryck av Pgp i leukemiceller resulterar i en aktiv uttransport (efflux) av olika typer av strukturellt och funktionellt helt olika cytostatika. Detta gör att den intracellulära koncentrationen minskar och effekten av cytostatikat uteblir – det vill säga cellerna blir resi-

MEKANISMER VID CYTOSTATIKA-RESISTENS



Figur 1. Ett flertal mekanismer som är involverade i cytostatikaresistens har identifierats.

stenta mot i stort sett alla typer av cytostatika som finns tillgängliga i dag.

Ett annat sätt för cellen att skydda sig mot cytostatika är att öka den glutationsmedierade läkemedelsmetabolismen. Överuttryck av GST π (glutation-S-transferase pi) har visat sig vara kopplat till sämre prognos vid AML. Troligen kan GST π fungera både genom att direkt konjugera cytostatika till glutation för att göra den mindre toxisk och genom att inhibera viktiga signaleringsvägar.

UPPTAG I LEUKEMICELLER

För att studera hur cytostatika tas upp i leukemiceller utgick vi i vår forskargrupp från idarubicin som har introducerats som ett mer effektivt läkemedel än daunorubicin. Daunorubicin tillsammans med ara-C utgör grundstenarna vid behandling av AML. För idarubicin kunde man visa att det bara behövdes ungefär en femtedel så hög dos för att uppnå samma toxicitet som med daunorubicin.

celler från en leukemicellinje (HL60) exponerades för respektive cytostatika i ett flertal koncentrationer och den koncentration som gav 50 procent celldöd, bestämdes. Eftersom döda celler snabbt tappat sitt innehåll av ATP (adenosintrifosfat) mättes toxiciteten som kvarvarande mängd ATP i provet i förhållande till en obehandlad levande kontroll och intracellulärt upptaget cytostatika relaterades till mängden protein i provet.

Vi fann att vid samma intracellulära koncentrationer var idarubicin och daunorubicin lika toxiska och att detta gällde både i känsliga och resistenta celler. För huvudmetaboliterna krävdes det intracellulära koncentrationer i samma storleksordning som för modersubstanserna för att uppnå samma effekt. Andra studier har visat att *in vivo* uppnås bara cirka en tiondel av de koncentrationer av huvudmetaboliterna som behövs för att de ska bidra till den toxiska effekten.

Detta bekräftar vår slutsats att det är egenskaperna hos modersubstanserna

ter administreras daunorubicin som en timmes infusioner. I experimentet exponerades cytostatikakänsliga respektive resistenta leukemiceller för antingen ara-C eller daunorubicin så att inkubationstid och cytostatikakoncentration efterliknade *in vivo*-situationen.

Både cytostatikakänsliga och resistenta celler från en leukemicellinje användes för att påvisa eventuella skillnader i hur de reagerar på cytostatika. Innan exponering för cytostatika och vid 11 olika tidpunkter under 36 timmar samlades material in för analys av genuttryck och proteinuttryck.

Vi fann att mRNA-uttrycket av Pgp i känsliga celler ökade snabbt efter exponering för ara-C. Inom 10 minuter var uttrycket nästan dubbelt så högt som i de kontrollceller som odlats i medium utan cytostatika och ökningen fanns kvar under hela försöket. Även efter exponering för daunorubicin såg vi en svag ökning av mRNA-uttrycket av Pgp, men då inte förrän efter 24 timmar.

Normalt uttrycker inte cytostatikakänsliga HL60-celler Pgp, men efter 8 timmars exponering för ara-C kunde vi detektera proteinet. Efter exponering av de resistenta cellerna för ara-C respektive daunorubicin ökade mRNA-uttrycket lika snabbt som i de känsliga cellerna, men i stället för att finnas kvar sjönk det sedan tillbaka till samma nivåer som i de obehandlade cellerna. På proteinnivå var förändringen i de resistenta cellerna obetydlig.

mRNA-uttrycket av GST π påverkades också av exponering för ara-C och daunorubicin, både i känsliga och resistenta celler, men inte lika mycket som uttrycket av Pgp. Att exponering för ara-C ger en så snabb uppreglering av Pgp på mRNA-nivå och att det även resulterar i att proteinet uttrycks kan ha klinisk betydelse för i vilken ordning man ger cytostatika vid behandling av AML.

Man brukar betrakta daunorubicin, men inte ara-C, som ett substrat för Pgp, det vill säga att läkemedlet aktivt pumpas ut ur cellen då Pgp uttrycks. Det betyder att om ara-C administreras till patienten först, kan exponeringen för ara-C uppreglera cellens uttryck av Pgp och negativt påverka effekten av daunorubicin. När det gäller vid vilken tidpunkt man bör ta prov för att hitta en

”Det finns i dag ingen generellt accepterad metod för att förutsäga vem som kommer att utveckla resistens.”

Huvudmetaboliten idarubicinol uppträdde snabbare, inom ett par minuter efter administrering och i högre koncentrationer i plasma och även att den fanns kvar i oförändrade koncentrationer under längre tid. Den allmänna uppfattningen var att idarubicin var mer effektivt än daunorubicin och att det var huvudmetaboliten idarubicinol som stod för den största delen av effekten.

Problemet med detta resonemang var att andra studier visade att det inte finns något enkelt samband mellan plasmakoncentrationen av cytostatika och de koncentrationer som uppnås inuti cellkärnan där läkemedlet har sin effekt. Därför korrelerades toxiciteten för modersubstanserna, idarubicin och daunorubicin och deras respektive huvudmetaboliter, idarubicinol och daunorubicinol, till det intracellulära upptaget.

Cytostatikakänsliga och resistenta

snarare är huvudmetaboliterna som står för största delen av den toxiska effekten. Dock kan man inte utesluta att idarubicinol kan bidra något till effekten genom att den finns kvar, visserligen i låga doser, men under lång tid.

UTTRYCK AV RESISTENSMARKÖRER

Även hur uttrycket av två kända resistensmarkörer och en i detta sammanhang helt ny, möjligen potentiell, markör påverkas av exponering för cytostatika, har följts, både på mRNA- och proteinnivå. Studien syftade till att bedöma om man kan hitta en tidpunkt då det lämpar sig bäst att ta prov för att hitta uttryck av relevanta resistensmarkörer.

AML behandlas med en kombination av cytarabin (ara-C) och daunorubicin, oftast så att först administreras ara-C som en kontinuerlig infusion och därefter

NY MÖJLIGHET VID BEHANDLING AV ÄGGSTOCKSCANCER

YONDELIS® ▼ THE DESIGN OF A NEW EFFICACY BENCHMARK IN RELAPSED PLATINUM-SENSITIVE DISEASE

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



~30,000 kvinnor i
Europa dör årligen
av äggstockscancer³

Swedish Orphan Biovitrum fortsätter sitt engagemang i att bekämpa cancer med att nu tillhandahålla **Yondelis** med en ny indikation. **Yondelis** i kombination med PLD (pegylet liposomalt doxorubicin) är en ny möjlighet med visad klinisk nytta vid **återfall i platinumkänslig äggstockscancer**.^{1,2}

Vi kan presentera **Den första platinum- och taxan fria kombinationsbehandlingen** som är godkänd vid äggstockscancer. En kombination med en förutsägbar och hanterbar biverkningsprofil vilket möjliggör en förlängd behandling.
YONDELIS – NY UTVECKLING MOT ÄGGSTOCKS-CANCER



**Pharma
Mar**

Grupo Zeltia

Marketing authorization holder

Referenser: 1. Yondelis SPC. 2. BJ Monk, T Herzog, S Kaye, et al. A Randomized Phase III Study of Trabectedin with Pegylated Liposomal Doxorubicin (PLD) vs PLD in Relapsed, Recurrent Ovarian Cancer OVA-301. ESMO 2008: Abstract LBA4. 3. Globocan 2002.

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

Indikation: Yondelis är avsett för behandling av patienter med framskridet mjukdelssarkom, efter terapivikt med antracykliner och ifosfamid eller när dessa läkemedel är olämpliga. Effektdata är huvudsakligen baserade på patienter med liposarkom och leiomyosarkom.

Yondelis i kombination med pegylet liposomalt doxorubicin (PLD) är indicerat för behandling av patienter med återfall av platinumkänslig äggstockscancer.

Senaste översynen av SPC 09-10-28. För fullständig information se www.fass.se

sobi
SWEDISH ORPHAN BIOVITRUM

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



eventuell uppreglering av Pgp eller GST π , blir slutsatsen att förändringar på mRNA-nivå uppträder mycket snabbt efter att cytostatikan administrerats. Förändringar i proteinuttryck tar enligt våra resultat lite längre tid, det vill säga minst 8 timmar.

POTENTIELL NY RESISTENSMARKÖR

CRIM1 är ett transmembranprotein som hittills är i stort sett helt outforskat i samband med AML och leukemicellers resistens mot cytostatika. Andra har visat att CRIM1 uttrycks olika i leukemiska celler med olika genotyp och vi ville se om detta även gällde leukemiceller med olika fenotyp med avseende på uttryck av Pgp.

När mRNA-uttrycket av CRIM1 i resistent celler relaterades till uttrycket i cytostatikakänsliga celler fann vi att i helt obehandlade celler var uttrycket av CRIM1 cirka 15 gånger högre i de resistent cellerna. Efter att cellerna hade exponerats för cytostatika ökade uttrycket ytterligare och vi kunde även se att de celler som uttryckte mycket Pgp också uttryckte mer CRIM1.

Detta kan antingen tyda på en generell aktivering av cellens försvar till följd av exponeringen för cytostatika eller också kan det, eftersom de resistent cellerna uttryckte så mycket mer CRIM1 redan innan exponeringen, tyda på att CRIM1 är en oberoende mekanism som på något sätt är kopplad till cellens resistens mot cytostatika.

Här behövs fler studier, speciellt av uttrycket på proteinnivå, för att utreda

vilken roll CRIM1 spelar vid uppkomst av cytostatikaresistens.

PREDIKTIVT TEST AV RESPONS

Under många år har man arbetat med att ta fram olika metoder för att kunna förutsäga individuell respons på och resistens mot cytostatika. Tyvärr bedöms fortfarande ingen av de metoder som finns tillgängliga helt kunna styra valet av behandling. De flesta metoder som används har det gemensamt att de analyserar cytostatikats effekt på hela den samlade tumörcellspopulationen.

Benmärg eller perifert blod från vuxna som diagnostiserats med AML exponeras under fyra dygn för en panel av de cytostatika som används i kliniskt bruk och därefter analyseras andelen viabla celler på olika sätt i de olika metoderna. I ett försök att skärpa analysen av lymfatiska celler utvecklade Campana och medarbetare 1993 en metod, en stroma-stödd immunocytometrisk assay, där man utnyttjade cellernas flödescytometriska forward scatter/side scatter-egenskaper och CD19-positivitet för att selektivt identifiera icke apoptotiska maligna celler.

För myeloiska celler finns inte någon riktigt lika självklar CD-markör, men utifrån rutinfenotypning valdes antingen CD13 eller CD33 som myeloisk markör. Propidiumjodid användes för att flödescytometriskt identifiera döda celler. Andelen levande CD13- eller CD33-positiva celler efter exponering för cytostatika relaterades till en obehandlad kontroll, vilket gav en individuell resistensprofil.

Efflux av cytostatika mättes också med hjälp av rhodamin 123 (Rh123), ett fluorescerande ämne som transporteras ut ur cellen av Pgp på samma sätt som cytostatika. När våra resultat jämfördes med kliniska data till exempel resistent sjukdom, fann vi att de korrelerade väl. Tyvärr överträffar inte resultaten från denna metod någon av de redan befintliga metoderna och ingen av metoderna har hittills visat sig ge bättre behandlingsresultat än behandling som valts utifrån klinisk erfarenhet.

Arbeten i avhandlingen

1. Tidefelt U, Prenkert M, Paul C. Comparison of idarubicin and daunorubicin and their main metabolites regarding intracellular uptake and effect on sensitive and multidrug resistant HL60 cells. *Cancer Chemother Pharmacol* 1996; 38(5): 476-80.
2. Prenkert M, Uggla B, Tina E, Tidefelt U, Strid H. Rapid induction of P-glycoprotein mRNA and protein expression by cytarabine in HL-60 cells. *Anticancer Res* 2009; 29(10): 4071-6.
3. Prenkert M, Uggla B, Tidefelt U, Strid H. CRIM1 is expressed at higher levels in drug resistant than in drug sensitive myeloid leukemia HL60 cells. *Anticancer Res* 2010; 30(9): in press.
4. Möllgård L, Prenkert M, Smolowicz A, Paul C, Tidefelt U. In vitro Chemosensitivity Testing of Selected Myeloid Cells in Acute Myeloid Leukemia. *Leuk Lymphoma* 2003;44(5): 783-9.

MALIN PRENKERT, LEG BIOMEDICINSK ANALYTIKER, PHD, KLINISKT FORSKNINGSCENTRUM, UNIVERSITETSSJUKHUSET ÖREBRO, MALIN.PRENKERT@OREBROLL.SE



NYHET

Prolia®

en fullt human monoklonal antikropp för behandling av:

Osteoporos hos postmenopausala kvinnor som löper ökad risk för frakturer

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

eller

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

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

– en subkutan injektion var 6:e månad¹

1. Prolia produktresumé, www.fass.se

Prolia (denosumab) R, ATC-kod: M05BX04

EF 60 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta. **Indikation:** Behandling av osteoporos hos postmenopausala kvinnor som löper ökad risk för frakturer. Prolia minskar signifikant risken för vertebrala och icke-vertebrala frakturer samt höftfrakturer. Behandling av benförlust på grund av antihormonell behandling hos män med prostatacancer som löper ökad risk för frakturer. Hos män med antihormonell behandling mot prostatacancer minskar Prolia signifikant risken för vertebrala frakturer.

För fullständig information vid förskrivning, produktresumé och aktuella priser se www.fass.se.

Datum för översyn av produktresumén: maj 2010.

AMGEN®
Oncology

08 - 695 11 00

prolia®
denosumab

PRECISE PROTECTION.

CONNECT!



LIFEGENE

kartlägger svenskens hälsa

Efter flera års utvecklingsarbete kan det svenska forskningsinitiativet LifeGene starta på allvar till hösten. LifeGene har som mål att följa en halv miljon svenskars hälsoutveckling, levnadsvanor och samla in prover i jakten på att finna lösningar på våra vanligaste folksjukdomar. Intresset att vara med i studien överträffar alla förväntningar, skriver LifeGenes operative chef **Jens G Mattsson**. Hittills har 5 300 personer svarat på enkät och lämnat prover vid något av projektets testcenter.

Vi är många som strävar efter att leva så sunt som möjligt. Vi motionerar och försöker äta nyttigt. Allt för att hålla oss friska och starka. Oberoende av våra föresatser kan infektioner eller olyckshändelser trots detta snabbt leda till ohälsa. Samtidigt vet vi att sambanden mellan sjukdom och hälsa ofta är komplexa och att våra genetiska förutsättningar många gånger är nyckeln till hur vi mår senare i livet.

Projektet LifeGene är ett nytt stort forskningsinitiativ som vi hoppas ska ge unika möjligheter för att ta fram helt ny kunskap om vilka faktorer i våra liv som faktiskt påverkar vår hälsa.

Nancy Pedersen, professor i genetisk epidemiologi och vetenskaplig ledare för LifeGene, är den som tillsammans med forskarkollegor på Karolinska institutet för flera år sedan sådde fröet till det som i dag utvecklats till LifeGene. Idén, då som nu, är att skapa en stor kunskapsbank för forskning för att få bättre kunskap om hur våra gener, vår omgivning och vårt sätt att leva påverkar vår hälsa.



Målet är att 500 000 individer i åldrarna 0 till 45 år ska rekryteras till projektet och därefter följas under lång tid.

Unikt för LifeGene är också att alla svenska medicinska fakulteter står bakom projektet, med Karolinska institutet som värd för projektet. Under de två se-

naste åren har ett intensivt utvecklingsarbete lett till att LifeGene nu till hösten kan starta sin verksamhet i full skala. Grunden till detta har varit ett gediget vetenskapligt arbete i elva olika arbetsgrupper, där såväl svenska som internationella toppforskare har ingått.



Nancy Pedersen

Samtidigt har en referensgrupp under ledning av före statsministern Ingvar Carlsson navigerat projektet förbi många av de blindskär som kunnat stjälpa det hela.

Under våren har en stor pilot genomförts där drygt 5 300 personer genomfört alla delsteg, inklusive blodprovstagning och hälsotestning. Redan nu planeras ett första stort provuttag där kompletta proteinatlas ska tas fram för flera hundra individer.

NYCKELN TILL LIFEGENE

LifeGene är ett projekt som är angeläget utifrån flera perspektiv. Listan på våra vanligaste sjukdomar kan göras lång. Astma, allergier, infektioner, fetma, förslitningsskador, kronisk trötthet och smärta, och senare hjärtsjukdomar och cancer. De flesta är sjukdomar som inte nödvändigtvis leder till döden, men som orsakar stort lidande för individen och kostar samhället väldigt mycket pengar om man räknar in nedsatt arbetsförmåga.

Genom att systematiskt följa en halv miljon människors hälsoutveckling, levnadsvanor och regelbundet samla in prover skapar vi ett kraftfullt verktyg i jakten på lösningar på våra vanligaste folksjukdomar. Styrkan är att ha både biologisk information, som exempelvis genetik, och information om hur personen lever sitt liv. Detta krävs för att vi bättre ska förstå och i förlängningen kunna förebygga sjukdomar.

I och med att föräldrar kan bjuda in sina barn till LifeGene redan från föd-

seln, är det möjligt för oss att hitta viktig information om sjukdomar som uppkommer tidigt i livet. Detta gör LifeGene världsunikt då andra liknande befolkningsstudier främst omfattar individer som är 45 år och äldre och är fokuserade på sjukdomar som normalt uppkommer under den senare delen av livet.

Intresset att vara med i studien överträffar våra förväntningar och under piloten har nära 8 000 personer gjort klart enkäten och mer än 5 300 också hunnit med att genomföra ett besök på något av våra testcenter. Vi ser också detta som en bekräftelse på den generösa inställning som finns till forskning i alla de nordiska länderna. Vi har samtidigt

linjen kommer att vara personer mellan 18-45 år som genom ett personligt brev och information samt en individuell aktiveringskod erbjuds att gå med. Dessa så kallade indexpersoner kan i sin tur bjuda in övriga hushållsmedlemmar till LifeGene, inklusive minderåriga barn. Det finns också en möjlighet att spontant registrera sig via LifeGenes hemsida.

Tack vare stor efterfrågan under piloten kommer också en möjlighet för indexpersoner att bjuda in andra än hushållsmedlemmar att göras möjlig.

Gemensamt är att alla testdeltagare får en egen personlig hemsida där de kan ta del av de olika aktiviteterna som de ska genomföra. Efter att ett konto akti-



"Genom att systematiskt följa en halv miljon människors hälsoutveckling, levnadsvanor och regelbundet samla in prover skapar vi ett kraftfullt verktyg i jakten på lösningar på våra vanligaste folksjukdomar."

upplevt att deltagarna är mycket motiverade och ser nyttan med projektet.

LifeGene finansieras dels genom anslag från Vetenskapsrådet och Karolinska institutet, dels två mycket stora forskningsanslag från AFA Försäkring och Ragnar och Torsten Söderbergs stiftelser. Projektet lanseras i full skala under hösten 2010. Som mest kommer det att finnas mellan sex och tio testcenter runt om i landet samtidigt.

FRÅN ETT DELTAGARPERSPEKTIV

För den som väljer att gå med i LifeGene finns flera vägar in i projektet. Huvud-

verats kan man direkt börja med att besvara en basenkät. Enkäten består av flera olika delområden (figur 1) och täcker in frågor om hälsohistoria, livsstil, egenvård, levnadsvanor, hem och arbete och så vidare. Frågorna är baserade på vedertagna validerade enkätinstrument.

Det unika är att vi använder oss av förgreningsteknik som gör att enkäten anpassar sig efter dina svar om exempelvis sovvanor eller motion. Beroende på hur du svarar kommer enkäten att se olika ut. I LifeGenes frågedatabas finns cirka 1 300 frågor som hanterar 4 000 olika variabler. I realiteten har det inneb-



rit att man som vuxen testdeltagare svarar på i genomsnitt 530 frågor.

Utvecklingsarbetet har fokuserat på att ta fram en enkät som ska vara inbjudande att besvara samtidigt som den ska vara vetenskapligt relevant. Redan i dag vet vi att flera andra svenska studier vill ta del av den enkätmodell som utvecklats av LifeGene-teamet.

HÄLSOTEST OCH PROVTAGNING

Efter avklarad enkät kan testdeltagaren boka en tid vid ett LifeGene Testcenter för att genomföra ett hälsotest och lämna prover. Bokningen görs online och deltagaren får sedan automatiskt en sms-påminnelse dagen före besöket. Under piloten som genomförts under hösten och vintern har som mest tre testcenter varit öppna: Stockholm, Umeå och Alingsås.

På testcentret legitimerar deltagaren sig och skriver på ett informerat samtycke att man godkänner ett deltagande i forskningsprojektet och att proverna som tas får användas för framtida forskning. Efter att ha lämnat urinprov tar en testledare deltagarna genom en serie mätningar som inkluderar längd, höft-,

”I och med att föräldrar kan bjuda in sina barn till LifeGene redan från födseln, är det möjligt för oss att bitta viktig information om sjukdomar som uppkommer tidigt i livet.”

midje- och bröstkorgrsmått, vikt, fett- och muskelsammansättning, audiometri, spirometri, blodtryck och vilopuls. Slutligen tas en rad blodprover.

En del av blodet används direkt för att genomföra mätningar av olika blodparametrar, bland annat CRP, Hb och kolesterol. Resten av blodet förbereds och skickas antingen som plasma eller helblod under temperaturkontrollerade former till Karolinska institutets biobank (KIBB). Väl på biobanken delas urin, blod- och plasmaproverna upp i alikvoter för att slutligen frysas in i lågtemperaturfrysar.

Protokollen för provinsamling och transport är framtagna tillsammans med olika forskare och är uppsatta för att stödja olika typer av ”omics”-forskning som utforskning av genomet, proteomet

och så vidare. Till stöd för detta temperaturloggas alla transporter och proverna är spårbara igenom hela kylkedjan. Allt sorterings- och alikvoteringsarbete med proverna vid KIBB görs med hjälp av robotar. För särskilt intressanta prover finns också ett 30-minutersprotokoll framtaget, där tiden mäts från provtagning till frys.

Alla fysiska mätvärden men också provresultaten efter blodkemin återrapporteras direkt till testdeltagaren, som kan logga in på hemsidan och ta del av sina testresultat. De fysiska mätvärdena finns tillgängliga direkt efter besöket och övriga värden dagen efter när analyserna är färdiga. Alla värden återrapporteras också med information, typer av gränsvärden, med mera och kontakt detaljer för primärvärden.

Eventuellt patologiskt avvikande värden upptäcks automatiskt i systemet varpå en läkarkontakt tas med testdeltagaren.

EN KOHORT OCH EN INFRASTRUKTUR

I förberedelserna inför höstens lansering har två olika pre-piloter och en pilot med alla funktioner på plats genomförts. I arbetet med att realisera LifeGene har en central del varit att utveckla och utnyttja IT i så hög utsträckning som möjligt. Arbetet har därför varit processororienterat för att kunna definiera projektets alla delar.

I och med att ett system inte stödjer alla processer som ingår i LifeGene det vill säga webbkommunikation, insamling av instrument- och laboratoriedata, deltagarhantering, databashantering med mera, har fokus varit att bygga ett modulärt IT-system. Detta möjliggör också byten av delsystem på ett relativt smärtfritt sätt. Ett viktigt beslut har varit att använda standardprodukter. Till skillnad från för in house-system blir det möjligt att få högsta kvalitet till kortast möjliga tid samtidigt som det ger en minskad sårbarhet då det är relativt lätt att få tag i nödvändig kompetens.

Sammantaget har vi kunnat utveckla en integrerad lösning med väldefinierade gränssnitt. Detta har gjort att vi kunnat tackla de utmaningar vi ställts inför. LifeGene är inte bara en mycket stor studie, den är också longitudinell dvs. individen följs genom återkommande provtagningar och enkäter, samtidigt som det finns realtidskrav likväl som att systemet måste kunna hantera tillägsstudier. Lägg därtill att systemet måste vara flexibelt nog att hantera olika typer av indata, från såväl instrument som från enkäter eller olika manuella mätvärden.

Redan genom projektets natur är också integritets- och etikfrågor centrala, detta för att leva upp till de högt ställda säkerhetskrav som finns, både hos våra testdeltagare och samhället. Ett systematiskt informationssäkerhetsarbete är därför en självklar del av arbetet inom LifeGene.

Konsekvensen av allt detta är att LifeGene kommer att bestå av en kohort med prover och data från en halv miljon individer men också av kostnadseffektiv infrastruktur. Redan i dag pågår förberedelser för att använda LifeGenes IT-systemet i andra studier.

FRAMTIDEN MED LIFEGENE

LifeGene är en resurs som kommer att användas inom många olika områden och i många år framöver. Detta gäller inte bara medicinska projekt utan även andra tillämpningar, exempelvis inom sociala vetenskaper. Redan nu har flera forskare visat intresse för frågeställningar som rör bland annat hörsel, fysisk aktivitet, spelbeteende och olyckor.

Vid det nya centret Science for Life Laboratory som nyligen invigts i Stockholm och Uppsala och som kommer att bli navet för forskning inom livsvetenskap i hela Sverige kommer några av de första storskaliga biologiska analyserna att genomföras med material från LifeGene. Med utgångspunkt från den humanproteinatlas (Human Protein Atlas, HPA) som skapats av professor Mattias Uhlen och hans medarbetare vid KTH kommer hundratals prover att kunna analyseras parallellt med avseende på hela det mänskliga proteomet.

Det är också rimligt att anta att den kraftsamling som Science for Life Laboratory utgör kommer att vara en viktig mottagare av material från LifeGene i framtiden.

Förfarandet för att få tillgång till material eller data insamlat via LifeGene kommer sannolikt att göras via öppna utlysningar där forskare kan ansöka om att genomföra sitt forskningsprojekt. För att få tillgång till LifeGene krävs att man är forskare vid en svensk forskningsinstitution. Forskare i andra länder kan också ta del av materialet så länge man gör det i samverkan med svenska forskare.

Forskningsprojektet måste även godkännas av såväl Etikprövningsnämnd som av den styrelse vid LifeGene som representeras av de medicinska fakulteterna i Sverige. Av naturliga skäl kom-

mer det biologiska materialet att vara begränsat medan övriga insamlade data kommer att finnas tillgängligt på helt annat sätt.

Viktigt för LifeGenes framgång är också den stora satsning som Vetenskapsrådet tillsammans med KI gör på biobanksinfrastrukturen i Sverige. Inom ramen för projektet bbmri.se planeras just nu för en storskalig nationell biobank i Solna med en höggradig automatisering. Bbmri.se (Biobanking and Molecular Resource Infrastructure of Sweden) är en svensk nationell forskningsinfrastruktur för biobankning och analys av biologiska prover. Anpassningar och utbyggnader kommer även att göras vid övriga medicinska fakulteter inom bbmri.se.



JENS G MATTSSON, OPERATIV CHEF, LIFEGENE



**EFFEKTIVT MOT SVÅR SMÄRTA
MOTVERKAR OPIOIDINDUCERAD OBSTIPATION**



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

KRAFTFULL MOT SMÄRTA

i balans med naturliga funktioner

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

Targiniq® innehåller en opioid.

Indikation: Svår smärta där endast opioider erbjuder tillräcklig analgetisk effekt. Med opioidantagonisten naloxon motverkas opioidinducerad förstoppning genom att oxikodons lokala effekt i tarmen blockeras. N02AA55.
♦ Beroendeframkallande medel. Iakttag största försiktighet vid förskrivning av detta läkemedel. **Targiniq®** är kontraindicerat vid varje situation för vilken opioider är kontraindicerade. **Targiniq®** är kontraindicerat vid måttligt till allvarligt nedsatt leverfunktion. **Targiniq®** kan påverka förmågan att köra eller använda maskiner. Patienten bör rådfråga sin läkare om huruvida det är tillåtet att framföra fordon och använda maskiner.

Targiniq® depottabletter 5 mg/2,5 mg, 10 mg/5 mg, 20 mg/10 mg och 40 mg/20 mg, 28 och 98 st. **Rx, IF.** Texten är baserad på produktresumé: För depottabletter 10 mg/5 mg och 20 mg/10 mg 10-03-12, för depottabletter 5 mg/2,5 mg och 40 mg/20 mg 09-08-28. För mer info se www.fass.se. För att inte försämma tabletternas depotegenskaper måste tabletterna tas hela och får inte delas, tuggas eller krossas.

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



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



Småcellig lungcancer förtjänar ökad uppmärksamhet! Sjukdomen är tyvärr inte längre i fokus på samma sätt som tidigare. En bidragande orsak är att nya, målriktade läkemedel har funnit en plats i behandlingen av icke småcellig cancer men än så länge saknar en roll vid småcellig cancer. Här ger docent **Sverre Sörenson**, länssjukhuset Ryhov, Jönköping, en aktuell översikt över området.

Histopatologiskt hör småcellig lungcancer (small cell lung cancer, SCLC) hemma i ett spektrum av neuroendokrina tumörer som innehåller typisk carcinoid, atypisk carcinoid, storcellig neuroendokrin cancer och småcellig lungcancer. Ur klinisk synpunkt har denna gruppering inte någon stor relevans eftersom sjukdomsmanifestationer, förlopp och behandlingsprinciper skiljer sig avsevärt mellan de olika tumörtyperna.

I Sverige är i dag omkring 15 procent av all lungcancer småcellig. Andelen har sjunkit. I äldre litteratur anges förekomsten till 20–25 procent. Orsaken är sannolikt ändrad design av cigaretter med avseende på partikelstorlek och carcinogen sammansättning. Antalet nya fall av småcellig lungcancer per år i Sverige är omkring 500.

Småcellig lungcancer har stark koppling till rökning. Det finns också ett orsakssamband mellan radioaktiv strålning och småcellig lungcancer, som bland annat stöds av studier på arbetare i urangruvor.

”I Sverige är i dag omkring 15 procent av all lungcancer småcellig.”

Småcellig lungcancer
i skuggan av
MODERN TERAPI

Profilen av paramaligna syndrom är speciell och där är SIADH (syndrome of inappropriate ADH secretion) vanligast. Andra paramaligna syndrom är LEMS (Lambert-Eaton myasthenic syndrome) och ektopiskt ACTH-syndrom. Det sistnämnda är förenat med dålig prognos¹.

Småcellig lungcancer är en aggressiv tumörsjukdom som oftast utmärks av snabb tillväxt och tidig metastasering. Anamnesen är i regel kort och tumören vanligen belägen centralt i lungorna. Ofta ses betydande mediastinal lymfkörtelförstoring, som ibland kan leda tankarna till malignt lymfom. Vid högersidig primärtumör är vena cava superiorssyndrom inte ovanligt.

STADIEINDELNING OCH UTREDNING

Traditionellt skiljer man mellan begränsad sjukdom (limited disease, LD) och spridd sjukdom (extensive disease, ED). Begränsad sjukdom betyder att tumör inte har påvisats utanför ett område som består av en toraxhalva, mediastinum och supraklavikulära körtlar. Det finns varianter av definitionerna som skiljer sig i detaljer, till exempel betydelsen av kontralaterala supraklavikulära körtelmetastaser eller cytologiskt negativ pleuravätska. Rekommendationen i dag är att hellre använda TNM-systemet. Vid begränsad sjukdom har TNM-stadiet tydlig prognostisk innebörd².

Primärtumören sitter vanligen centralt och diagnosen kan därför oftast ställas med bronkoskopi. Ibland ger levermetastaser eller palpabla lymfkörtlar alternativa provtagningsmöjligheter.

Om fjärrmetastaser inte redan har påvisats är DT-torax och buk och skelettundersökning med scintigrafi eller PET-DT en normal del av utredningen. Benmärgsundersökning, i första hand med bilateral cristabiopsi, hade en roll på 1970- och 80-talen men ingår inte längre i normalutredningen eftersom tilläggseffekten på stadielinindelningen är liten om datortomografi och scintigrafi är negativa. Hos enstaka patienter kan smärtor, eventuell trombocytopeni, signalera benmärgsengagemang utan att något onormalt ses datortomografiskt eller vid skelettscintigrafi och då kan benmärgsbiopsi vara indicerad.

Datortomografi eller MRT av hjärnan bör utföras på alla patienter som planeras för behandling med kurativ intention.

KIRURGI

Kirurgi avskrevs tidigt som behandlingsmetod på grund av nedslående resultat. I utvalda fall kan dock operation vara aktuell. Småcellig lungcancer uppträder någon gång som en liten perifer rundhärd. Om noggrann utredning, som också måste innefatta provtagning från mediastinum med mediastinoskopi eller EUS (esofagealt ultraljud) plus EBUS (endobronkiellt ultraljud), visar stadium I och medicinska kontraindikationer inte föreligger bör operation övervägas.

"Antalet nya fall av småcellig lungcancer per år i Sverige är omkring 500."

Randomiserade studier som stödjer principen saknas men långtidsresultaten i kohortstudier är goda. Postoperativt adjuvant kemoterapi rekommenderas till sådana patienter, liksom tillägg av profylaktisk hjärnbestrålning. I en ganska stor kirurgisk serie var femårsöverlevnaden 47 procent i stadium I efter radikal operation och adjuvant kemoterapi³.

KEMOTERAPI

Värdet av kemoterapi dokumenterades i en större randomiserad studie första gången 1969. Cyklofosfamid i intermitterande doser (8 mg/kg intravenöst dag 1–5 en gång i månaden) förlängde medianöverlevnaden vid spridd småcellig lungcancer från drygt 2 månader till 5 månader⁴. Kontinuerlig peroral behandling med samma läkemedel hade däremot ingen effekt på överlevnaden. Under 1970-talet visade man att kombinationsbehandling med andra cytostatika som CCNU, vinkristin, doxorubicin och etoposid gav ytterligare effekter på överlevnaden⁵. Den initiala terapieffekten var ofta slående och förhoppningarna stora på hållbara långsiktiga resultat. Dessvärre visade sig detta mycket svårare att uppnå än man till en början förstod.

Goda resultat av cisplatin i kombination med etoposid som induktionsbehandling rapporterades första gången

1979⁶. En serie efterföljande studier bekräftade kombinationens värde och ledde till jämförande undersökningar med äldre, cyklofosfamidbaserad kemoterapi. Skillnaden i effekt mot cyklofosfamidbaserad terapi är liten vid spridd sjukdom men vinsterna påtagliga vid begränsad sjukdom, när kemoterapi kombineras med strålbehandling mot torax⁷. Under 1980-talet visade man att karboplatin har hög aktivitet vid SCLC och att detta läkemedel med fördel kan kombineras med etoposid⁸.

Vid icke småcellig lungcancer finns en metaanalys som talar för att cisplatin i kombination med tredje generationens läkemedel ger längre överlevnad än karboplatin⁹. Vid småcellig lungcancer finns färre randomiserade studier som jämför cisplatin med karboplatin i kombination med andra cytostatika. Undersökningarna ger inga belägg för att det skulle finnas någon skillnad i effekt på överlevnaden^{10–13}. På grund av enklare administration är därför karboplatin ett fullgott förstahandsval i kombinationsbehandling.

Medan medianöverlevnaden vid obehandlad spridd sjukdom ligger på 2–3 månader är den med modern kemoterapi 8–10 månader. Medianöverlevnaden vid begränsad sjukdom är 4–5 månader utan behandling och 12–18 månader med kemoterapi och strålbehandling. I det svenska nationella kvalitetsregistret ligger treårsöverlevnaden i stadium I–II på cirka 30 procent, i stadium III på cirka 15 procent och i stadium IV under 5 procent.

Medan kemoterapi vid icke småcellig lungcancer brukar begränsas till patienter med performance status 0–2 finns inga sådana restriktioner vid småcellig lungcancer. Generellt är småcellig cancer känsligare för cytostatika än icke småcellig och tumörsvaret med symtomlind-



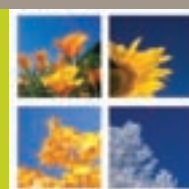
• NYHET • NYHET • NYHET •



ONCE-YEARLY
VANTAS[®]
(histrelin implant)

VANTAS IMPLANTAT TILL 12-MÅNADERS BEHANDLING AV AVANCERAD PROSTATACANCER

Den enda GnRH-agonisten för 1-års behandling



ring och förlängd överlevnad kan också ses hos patienter i performance status 3–4. Högre toxicitet är att vänta om performance status är dåligt och då är dosreduktion att rekommendera.

Någon övre åldersgräns för kemoterapi finns inte men data är sparsamma för patienter över 85–90 års ålder. Studier på patienter över 80 talar för att kemoterapi och strålbehandling kan ges även i denna åldersgrupp med acceptabla biverkningar och god effekt på sjukdomen men att dosjusteringar kan vara nödvändiga¹⁴.

Den viktigaste och mest riskabla toxiciteten av kemoterapi är neutropeni med risk för infektion som kan kräva sjukhusvård eller vara livshotande. Flera randomiserade studier ger stöd för profylaktisk antibiotikaterapi som instrument för att minska infektiösa komplikationer vid småcellig lungcancer och visar i grova drag en halverad risk för allvarliga infektioner^{15–17}.

En klok åtgärd är därför att ge profylaktisk antibiotikaterapi i första behandlingscykeln, förslagsvis dag 5–14, om inte risken för uttalad neutropeni bedöms som låg. I följande cykler kan detta i regel undvaras eftersom man då känner den hematologiska toxiciteten och kan reducera doserna av cytostatika om så skulle vara nödvändigt.

TORAKAL STRÅLBEHANDLING

Strålbehandling har en viktig palliativ roll vid småcellig lungcancer men kan också vara en central komponent i behandling med kurativ målsättning. Två metaanalyser av randomiserade studier bekräftade i början på 1990-talet värdet av torakal strålbehandling i kombination med kemoterapi vid begränsad sjukdom^{18,19}. Treårsöverlevnaden ökade med 5,4 procent i absoluta tal och den relativa risken för död i den strålbehandlade gruppen jämfört med gruppen som fick enbart kemoterapi var 0,86 (95 procent CI 0,78–0,94; $p=0,001$)¹⁸.

Man påvisade också markant förbättrad lokal kontroll och en liten ökning av behandlingsrelaterad mortalitet¹⁹. Strålbehandling bör påbörjas tidigt, helst inom 30 dagar från start av platinabaserad kemoterapi^{20,21} och ges konkomitant med kemoterapi i fulldos. Det önskvärda tidsförloppet kan också beskrivas som ett intervall från start av kemoterapi till

avslutad strålbehandling där detta bör vara så kort som möjligt²².

Hyperfraktionerad behandling innebär sannolikt en fördel, men evidensen är begränsad till en randomiserad studie²³. I den citerade litteraturen ligger, med dessa behandlingsprinciper, femårsöverlevnaden på 20–30 procent. Ett sådant behandlingsupplägg förutsätter patienter med bra performance status (0–1), tillräckligt god lungfunktion, begränsad tumörutbredning och utan väsentlig avmagring.

Torakal strålbehandling har inte någon etablerad roll vid spridd sjukdom men kan vara av värde i en subpopulation. En intressant randomiserad studie undersökte tillägg av torakal strålbehandling för patienter med spridd sjukdom som efter kemoterapi fått en komplett perifer remission²⁴. Det rör sig om "downstaging" till begränsad sjukdom och konceptuellt är det logiskt att tillämpa principen om torakal strålbehandling i den situationen. I studien gav tillägg av torakal hyperfraktionerad strålbehandling en signifikant överlevnadsvinst, med en femårsöverlevnad på 9,1 procent med torakal strålbehandling respektive 3,7 procent utan. Femårsöverlevnaden ligger under den som förväntas vid kombinerad behandling av begränsad sjukdom men långt över det normala med enbart kemoterapi vid spridd sjukdom.

PROFYLAKTISK HJÄRNBESTRÄLNING

Tidiga observationer av hög risk för hjärnmetastaser hos patienter som fick kombinationsbehandling med cytostatika gjorde att frågan om profylaktisk hjärnbestrålning togs upp redan i början av 1970-talet²⁵. Det dröjde dock till 1999 innan en metaanalys av randomiserade studier visade att profylaktisk hjärnbestrålning hos patienter med SCLC i komplett remission medförde förbättrad överlevnad²⁶. Man visade att treårsöverlevnaden ökade från 15,3 till 20,7 procent.

Profylaktisk hjärnbestrålning är därför standard vid komplett eller nästan komplett remission av begränsad SCLC och ges efter avslutad kemoterapi. Indikationen för profylaktisk hjärnbestrålning vid småcellig lungcancer har sedan utvidgats till att också omfatta stadium IV. 2007 publicerades en randomiserad

studie som omfattade 286 patienter med spridd småcellig lungcancer som uppvisade ett terapivar på cytostatikabehandling²⁷.

Svar definierades inte efter konventionella kriterier (RECIST) utan efter den individuella provarens bedömning. Den kumulerade risken för att utveckla hjärnmetastaser inom ett år var 14,6 procent i den bestrålade gruppen och 40,4 procent i kontrollgruppen, alltså en mycket drastisk effekt. Dessutom ökade ettårsöverlevnaden från 13,3 till 27,1 procent och det fanns en signifikant ökning av total överlevnad ($p=0,003$).

IRINOTEKAN

Kemoterapin genomgick en rask utveckling under 70-talet och början av 80-talet men sedan har de viktigaste terapeutiska framstegen vid småcellig lungcancer varit knutna till strålbehandling. År 2000 presenterades en japansk randomiserad studie som jämförde irinotekan, en hämmare av topoisomeras I, med intravenöst etoposid i kombination med cisplatin vid spridd sjukdom. Studien, som omfattade 154 patienter, visade en signifikant överlevnadsvinst med irinotekan²⁸.

Resultatet blev inte globalt acceptans av irinotekan men studien väckte nytt intresse för kemoterapi vid SCLC och inspirerade till flera nya fas III-studier. I Norge och Sverige genomfördes IRIS-studien, där 209 patienter med spridd småcellig lungcancer randomiserades till karboplatin plus oralt etoposid eller karboplatin plus irinotekan.

En skillnad mot andra studier var att irinotekan gavs i en dos tillsammans med karboplatin var tredje vecka, vilket gör logistiken för behandling enkel. Man såg en modest men signifikant överlevnadsvinst med irinotekan utan väsentliga skillnader i toxicitet och med likartad livskvalitet²⁹. Flera andra jämförande studier har varit för sig utfallit negativt^{30–32} men en metaanalys av samtliga randomiserade studier visar att irinotekan ger längre överlevnad än etoposid i kombination med ett platinapreparat vid spridd småcellig lungcancer.

TOPOTEKAN

Medan irinotekan i huvudsak har studerats vid primärbehandling av SCLC har det närbesläktade läkemedlet topotekan



Förläng nyttan med endokrin terapi*

FASLODEX 500 mg – ÖKAD EFFEKT

NY DOSERING!

- **Faslodex 500 mg minskar progressionrisken med 20%.¹**
Genomsnittlig TTP 6,5 månader med Faslodex 500 mg jämfört med 5,5 månader med 250 mg (HR 0,80 [95% CI: 0,68, 0,94] p=0.006).
- **Faslodex 500 mg ökar PFS.²** Efter 1 år var andelen progressionsfria patienter 34% med 500 mg, jämfört med 25% med 250 mg.

Ref: 1. www.fass.se 2. Di Leo A et al. JCO published online on September 20, 2010; DOI:10.1200/JCO.2010.28.8415

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

framförallt undersökts som terapi vid recidiv. Man har visat att effekten av monoterapi med topotekan på överlevnaden vid återfall minst 60 dagar efter avslutad primär kemoterapi är likvärdig med effekten av cyklofosfamidbaserad kombinationsterapi³³.

Den symtomlindrande effekten var bättre och förekomsten av neutropeni grad 3–4 likartad. Man har också visat likvärdig effekt på överlevnaden av oralt och intravenöst topotekan³⁴ och en överlevnadsvinst vid behandling med oralt topotekan jämfört med enbart palliativt omhändertagande för patienter som inte är lämpade för intravenös kemoterapi³⁵.

BEHANDLING VID ÅTERFALL

I samband med behandling av recidiv används ofta begreppen sensitiv och refraktär sjukdom. Sensitiv betyder att sjukdomen svarade på föregående behandling och att behandlingsfritt intervall uppgår till minst tre månader. I frånvaro av svar på tidigare behandling och/eller kortare intervall betecknas sjukdomen som refraktär. Definitionerna är i viss mån godtyckliga och inte helt konsekvent använda i litteraturen men indikerar en viktig prognostisk skillnad.

Vid sensitiv sjukdom är det ofta meningsfullt att återuppta tidigare behandling. Evidensen är svag men stöds av klinisk erfarenhet. Litteraturen består av äldre undersökningar utan kontrollgrupp^{36–38} och en registerstudie³⁹. Man har rapporterat remissioner hos 50–67 procent av patienterna och en medianöverlevnad med behandling på 5–6 månader. En brist i litteraturen om topotekan är avsaknaden av jämförande studier med återupptagen tidigare kemoterapi vid sensitiv sjukdom.

Vid refraktär sjukdom är utsikterna till framgång med systemisk behandling begränsade. Viktigt är att i det palliativa omhändertagandet av patienten inte glömma värdet av palliativ strålbehandling.

AMRUBICIN

Bland nyare läkemedel som kan tänkas få en roll i behandlingen av småcellig lungcancer bör särskilt amrubicin nämnas. Amrubicin är en antracyklin som hämmar topoisomeras II och som har studerats framförallt i Japan. Uppmunt-

rande resultat har setts i okontrollerade fas II-studier med amrubicin som ensamt läkemedel vid obehandlad spridd sjukdom⁴⁰, sekventiellt efter cisplatin plus irinotekan vid spridd sjukdom⁴¹ och vid refraktär sjukdom⁴². I en randomiserad fas II-studie med topotekan i kontrollgruppen som omfattade 60 patienter med recidiv talade remissionsfrekvens (38 respektive 13 procent) och progressionsfri överlevnad (3,5 respektive 2,2 månader) till förmån för amrubicin⁴³. Det krävs randomiserade fas III-studier för att definiera en eventuell roll för amrubicin i standardbehandlingen.

SVENSKA STUDIER

En intressant utvecklingslinje i behandlingen av SCLC är behandling med lågmolekylärt heparin. Det finns äldre men inte konklusiva data från randomiserade studier som talar för att tillägg av heparin till kemoterapi kan ge en överlevnadsvinst^{44,45}. I Sverige och Kanada pågår RASTEN-studien, en randomiserad fas III-studie som undersöker värdet av att lägga till enoxaparin till kemoterapi vid småcellig lungcancer.

I den svenska lungcancergruppens studieportfölj ingår också STING-2, en randomiserad studie av intensifierad behandling vid begränsad sjukdom. Alldeles för få lungcancerpatienter inkluderas i kliniska studier och det är synnerligen angeläget att alla som behandlar småcellig lungcancer ger patienterna möjlighet att delta i de kliniska studier som pågår.

Referenser

1. Shepherd FA, Laskey J, Evans WK, Goss PE, Johansen E, Khamsi F. Cushing's syndrome associated with ectopic corticotropin production and small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1992;10:21-7.
2. Shepherd FA, Crowley J, Van Houtte P, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer lung cancer staging project: proposals regarding the clinical staging of small cell lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the tumor, node, metastasis classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007;2:1067-77.

3. Lucchi M, Mussi A, Chella A, et al. Surgery in the management of small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997;12:689-93.

4. Green RA, Humphrey E, Close H, Patno ME. Alkylating agents in bronchogenic carcinoma. *Am J Med* 1969;46:516-25.

5. Hansen HH, Dombernowsky P, Hansen M, Hirsch F. Chemotherapy of advanced small-cell anaplastic carcinoma. Superiority of a four-drug combination to a three-drug combination. *Ann Intern Med* 1978;89:177-81.

6. Sierocki JS, Hilaris BS, Hopfan S, et al. cis-Dichlorodiammineplatinum(II) and VP-16-213: an active induction regimen for small cell carcinoma of the lung. *Cancer Treat Rep* 1979;63:1593-7.

7. Sundstrom S, Bremnes RM, Kaasa 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;20:4665-72.

8. Smith IE, Evans BD. Carboplatin (JM8) as a single agent and in combination in the treatment of small cell lung cancer. *Cancer Treat Rev* 1985;12 Suppl A:73-5.

9. Hotta K, Matsuo K, Ueoka H, Kiura K, Tataba M, Tanimoto M. Meta-analysis of randomized clinical trials comparing Cisplatin to Carboplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:3852-9.

10. Lassen U, Kristjansen PE, Osterlind K, 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;7:365-71.

För samtliga referenser se www.onkologiisverige.se

SVERRE SÖRENSON, DOCENT, INSTITUTIONEN FÖR MEDICIN OCH HÄLSA, HÄLSOUNIVERSITETET I LINKÖPING, ÖVERLÄKARE, MEDICINKLINIKEN, LÄNSSJUKHUSET RYHOV, JÖNKÖPING, SVERRE.SORENSEN@LIU.SE



En regim som inkluderar

EMEND[®]
(aprepitant, MSD)

**Bevisad prevention av
cytostatikainducerat
illamående och kräkningar**

Låt EMEND bli en del av antiemetisk regim
Börja tidigt, ge EMEND dag 1 i behandlingscykel 1

Nu med utökad och samstämmig evidens med flera medelemetogena cytostatikaregimer för behandling av flera olika tumörtyper som:
bröst • kolorektal • lung • ovarial



20% (ARR)*

**Förbättring av cytostatikainducerat
illamående och kräkningar jämfört med
kontrollregim (dag 1-5) vid cisplatinbaserad
cytostatikaregim¹**

Se studiedesign A

*Primärt effektmått: "Complete respons (ingen kräkning, ingen tilläggsterapi) 68% EMEND (n=520) jämfört med 48% kontroll (n=523) p<0,001



14% (ARR)**

**Förbättrad kontroll av emesis jämfört med
kontrollregim (dag 1-5) vid medelemetogen
cytostatikaregim²**

Se studiedesign B

**Primärt effektmått: Emesis 76% EMEND (n=425) jämfört med 62% kontroll (n=406) p<0,01

Studiedesign A (Warr et al, 2005): I 2 multicenter, randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade kliniska studier, jämfördes en regim med EMEND (aprepitant) med en regim med 5HT₃-receptorantagonist (aktiv kontroll) hos 1043 cisplatin-naiva patienter som fick en cytostatikaregim som inkluderade ≥ 70 mg/m² (medeldos 80 mg/m²). Data som presenteras är ett kombinerat resultat för dessa två studier. **Studiedosering:** Regimen med EMEND inkluderade aprepitant (125 mg P.O), ondansetron (32 mg I.V) och dexametason (12 mg P.O) dag 1; EMEND (aprepitant (80 mg P.O) dag 2 och 3; och en engångsdos dagligen av dexametason (8 mg P.O) dag 2-4. Den aktiva kontrollregimen inkluderade ondansetron (32 mg I.V) och dexametason (20 mg P.O) dag 1; och dexametason (8 mg P.O två gånger dagligen) dag 2-4. Primärt effektmått: "Complete Respons" (ingen emesis eller tilläggsterapi) under 5 dagar.¹

Studiedesign B (Rapoport et al, 2009): Data från en fas 3, randomiserad, könsstratifierad, dubbelblind studie som utvärderade patienter med fastställd malignitet naiva till medelemetogen cytostatika eller högemetogen cytostatika som var ordinerade att få en singeldos av regim med ≥ 1 medelemetogen cytostatika. **Studiedosering:** Gruppen som behandlades med EMEND: Dag 1 - EMEND 125 mg, ondansetron 8 mg två gånger dagligen och dexametason 12 mg; Dag 2 och 3 - EMEND 80 mg en gång dagligen. Kontrollgruppen: Dag 1 - ondansetron 8 mg två gånger dagligen och dexametason 20 mg; Dag 2 och 3 - ondansetron 8 mg två gånger dagligen. Primärt effektmått: Ingen kräkning under 120 timmar efter cytostatikabehandlingen.²

EMEND (aprepitant) Antiemetikum efter kemoterapi – substans P-antagonist (Rx; F; SPC 2008-11-11) hård kapsel 80 mg, 125 mg, 80 mg + 125 mg.

Indikation: Profylax mot tidigt och sent illamående och kräkningar vid högemetogen cisplatinbaserad cytostatikabehandling vid cancer hos vuxna. Profylax mot illamående och kräkningar i samband med måttligt emetogen cytostatikabehandling vid cancer hos vuxna. EMEND ges som en del av kombinationsterapi.

Dosering: EMEND ges i 3 dagar som en del av en behandling inkluderande en kortikosteroid och en 5-HT₃-receptorantagonist. Den rekommenderade doseringen av EMEND är 125 mg oralt en gång dagligen en timme före påbörjande av cytostatikabehandling Dag 1 och 80 mg oralt dagligen Dag 2 och 3.

Kontraindikationer: Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot ingående hjälpämnen. EMEND skall ej administreras samtidigt med pimoizid, terfenadin, astemizol eller cisaprid. Aprepitants hämning av cytochrom P450 isoenzym 3A4 (CYP 3A4) kan resultera i förhöjda plasmakoncentrationer av dessa läkemedel, vilket eventuellt kan orsaka livshotande reaktioner.

Graviditet och Amning: (B:2 och IVa) EMEND skall användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt. De potentiella effekterna på reproduktion av förändringar av neurokininregleringen är okänd. Det är ej känt om aprepitant utsöndras i modersmjölken hos människor. Amning rekommenderas därför inte under behandling med EMEND.

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

1. Warr DG et al. Eur J Cancer. 2005;41:1278-85.

2. Rapoport BL et al. [published online ahead of print July 1, 2009]. Support Care Cancer. doi:10.1007/s00520-009-0680-9.

EMEND är ett registrerat varumärke av Merck Sharp & Dohme Corp., ett dotterbolag till Merck & Co., Inc. Whitehouse Station, NJ, USA.
MSD, Box 7125, 192 07 SOLLENTUNA, 08-626 14 00.

EMEND[®]
(aprepitant, MSD)

STRÅLBEHANDLING LINDRAR OCH BOTAR LUNGCANCER

Strålbehandling är en viktig komponent i den alltmer diversifierade behandlingsarsenalen vid lungcancer. En knapp tredjedel av alla patienter med lungcancer har en lokalt avancerad sjukdom där kirurgi vanligen inte är möjlig. Modern strålbehandling i kombination med cytostatika är då en möjlighet till bot. Vidare har knappt hälften av alla patienter med lungcancer en spridd sjukdom där någon kurativ behandling ännu inte finns att erbjuda. Strålbehandling kan då erbjuda en god möjlighet till palliation av lokala symtom och i vissa fall även bidra till förbättrad överlevnad, skriver överläkare **Mikael Johansson**, Onkologiska kliniken, Umeå.

Lungcancer är den vanligaste cancerrelaterade dödsorsaken med mer än 1,3 miljoner dödsfall i världen årligen. Tobaksrökning är den överskuggande etiologiska faktorn och incidenssiffrorna i världen varierar med regionala rökvanor. Sverige anses vanligen som ett lågincidensland men trots detta noteras fler än 3 000 fall årligen. Under de senaste åren har en ökning av incidensen framförallt hos kvinnor noterats i Sverige. Lungcancer som tidigare var en sjukdom som huvudsakligen drabbade rökande män är i dag lika vanligt hos kvinnor som hos män i Sverige.

Lungcancer klassificeras vanligen histopatologiskt som icke-småcellig eller småcellig.

Icke småcellig lungcancer är en heterogen grupp där adenokarcinom i dag är

den vanligaste subtypen med 39 procent följt av skivepitelcancer som utgör 22 procent av all lungcancer. Subklassificeringen av icke småcellig lungcancer kan ibland vara vansklilig och blandformer förekommer.

Småcellig lungcancer är en distinkt form av lungcancer med neuroendokrin differentiering. Den utgör i dag 15 procent av lungcancerfallen i Sverige. I Sverige finns sedan 2002 ett nationellt kvalitetsregister för lungcancer där alla nya fall registreras och följs upp¹.

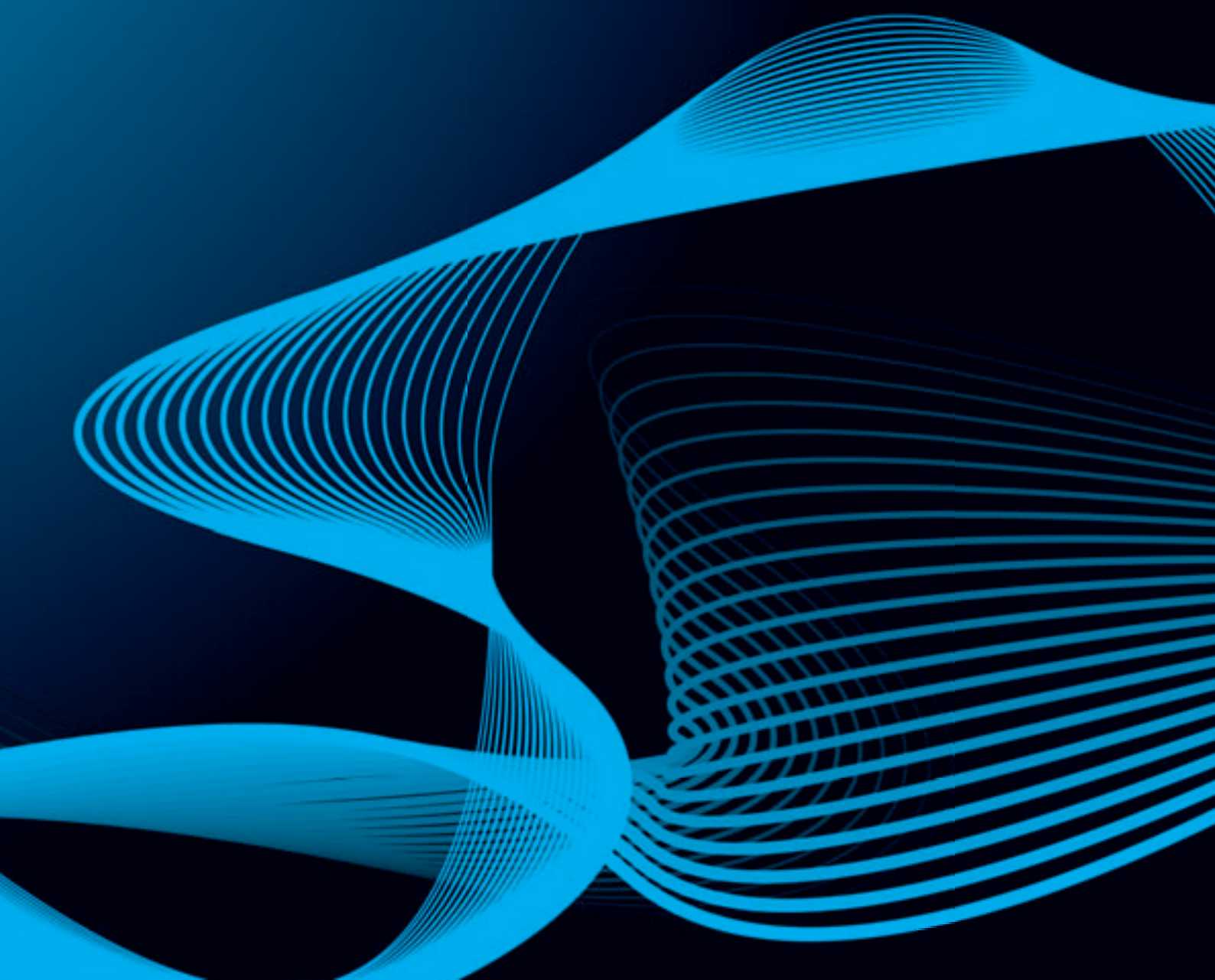
Ett överskuggande kliniskt problem med lungcancer är att sjukdomen ofta är avancerad vid diagnos. I Sverige har knappt hälften av alla lungcancerfall en spridd sjukdom vid diagnos (kliniskt stadium IV) där någon kurativ behandling ännu inte finns att erbjuda. Drygt

30 procent av patienterna har vid diagnos en lokalt avancerad sjukdom (kliniskt stadium III och endast 20 procent har en lokaliserad sjukdom vid diagnos (kliniskt stadium I–II).

MULTIMODAL BEHANDLING

Kirurgi, strålbehandling och cytostatikabehandling är idag de viktigaste behandlingsmodaliteterna vid lungcancer. Valet av behandling beror till största delen på histopatologisk typ och kliniskt stadium vid diagnos.

För *icke-småcellig lungcancer* är kirurgi förstahandsvalet vid lokaliserad sjukdom och även i utvalda fall med lokalt avancerad sjukdom. De flesta fall med lokalt avancerad sjukdom är dock inoperabla och för dessa patienter utgör kurativ strålbehandling i kombination med cytostatikabehandling en möjlighet till bot.





Stereotaktisk hypofraktionerad strålbehandling (SBRT) botar lokaliserad lungcancer. Patienten fixeras vanligen i en speciell helkroppsfixation och behandlingen ges med en konventionell linjäraccelerator.

Vid spridd icke-småcellig lungcancer är cytostatikabehandling i dag den vanligaste initiala palliativa behandlingen, men palliativ strålbehandling mot primärtumör och metastaser tillämpas vid symtom.

Behandlingen av *småcellig lungcancer* skiljer sig från behandlingen av icke-småcellig lungcancer genom att kirurgi tillämpas i mycket liten utsträckning. Behandlingen av lokaliserad eller lokalt avancerad småcellig lungcancer utgörs av cytostatikabehandling i kombination med strålbehandling med kurativ intention. För patienter med spridd småcellig lungcancer är behandlingen i första hand palliativ cytostatikabehandling.

Strålbehandling utgör således en viktig del i terapiarsenalen vid såväl icke-småcellig som småcellig lungcancer. Vid lokaliserad eller lokalt avancerad sjukdom kan strålbehandling bidra till bot och vid spridd sjukdom till lindring.

LITEN MARGINAL = HÖG STRÅLDOS

Vid lokaliserad icke-småcellig lungcancer är kirurgisk behandling med lob-

lerpulektomi förstahandsvalet i dag. För de patienter som är medicinskt inoperabla till följd av allvarlig hjärt- eller lungsjukdom kan radioterapi vara ett gott alternativ till kirurgi. Konventionellt fraktionerad strålbehandling till slutdoser på 60–70 Gy tillämpas med marginal mot primärtumören. Doseskalerad konventionell strålbehandling har visat bättre lokal kontroll till priset av allvarliga akutbiverkningar som pneumonit. Under senare tid har stereotaktisk hypofraktionerad strålbehandling (SBRT) blivit ett experimentellt alternativ till konventionell strålbehandling.

Behandlingsmodellen som används i Sverige har till stor del utvecklats genom ett innovativt pionjärbete av Ingemar Lax och Henrik Blomgren på Radiumhemmet i Stockholm. Denna behandlingsmodell innebär att patienten fixeras i en speciell helkroppsfixatur som förutom att immobilisera patienten och minimera andningsvariationen ger ett externt koordinatsystem i vilket behandlingens isocenter kan beskrivas med hög noggrannhet (se bild).

Strålbehandlingen kan därför ges med mycket liten marginal till tumören vilket möjliggör att en mycket hög stråldos kan ges. Den i Sverige mest använda fraktioneringen är tre fraktioner på 22 Gy vardera, givna med minst en dags mellanrum mellan fraktionerna.

Till skillnad från konventionell strålbehandling tillämpas inhomogen dosfördelning, där 15 Gy skall täcka behandlingsvolymen (PTV) vilket vanligen resulterar i en dos om 22 Gy i isocenter (figur 1).

Behandlingsmodellen har i en prospektiv fas II-studie visat goda resultat med en total tvåårsöverlevnad på 65 procent och mer än 90 procent lokal kontroll efter tre år(2). I Sverige pågår för närvarande en randomiserad fas II-studie (SPACE) mellan konventionellt fraktionerad strålbehandling till 70 Gy och SBRT hos medicinskt inoperabla patienter med lokaliserad icke-småcellig lungcancer.

Den tekniska utvecklingen av radioterapiutrustning, med nya möjligheter till bildgivning och lägeskorrigering un-

Låt livet ta plats

Ta kontroll över
angiogenesisen

Specifik VEGF-hämning med Avastin

Godkänt som kombinationsbehandling i första linjen vid metastaserad: kolorektalcancer, lungcancer, bröstcancer och njurcancer.

Avastin® (bevacizumab)

Indikationer – som första linjens behandling av patienter med metastaserad:
Kolorektalcancer – Avastin i kombination med fluoropyrimidin-baserad kemoterapi

Bröstcancer – Avastin i kombination med paklitaxel eller docetaxel

Njurcellscancer – Avastin i kombination med interferon alfa-2a

Ikke småcellig lungcancer – Avastin i tillägg till platinabaserad kemoterapi, undantaget histologi som domineras av skivepitelcancer.

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

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

Varningar och försiktighet: GI-perforation, fistlar, sårhäkning, hypertension, proteinuri, tromboemboli, blödning.

Kontraindikationer: Graviditet.

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

Produktnamn uppdaterad 2010-06-02. (L01XC07,Rx, EF).

AVASTIN®
bevacizumab
Leading angiogenesis
inhibition

Roche AB, Tel 08-726 12 00, www.roche.se

der behandlingen, kommer sannolikt att förändra och underlätta behandlingstekniken i framtiden.

RADIOKEMOTERAPI MÖJLIGHET

Vid *lokalt avancerad icke-småcellig lungcancer* är kirurgisk behandling sällan tillämplig. Endast 15 procent av patienterna med kliniskt stadium IIIA och 3 procent av patienterna i kliniskt stadium IIIB planerades för kirurgi enligt Nationella lungcancerregistret 2002–2008¹.

För denna patientgrupp är strålbehandling i kombination med cytostatika en möjlig kurativ behandling. Möjligheten att behandla lungcancer kurativt har diskuterats länge och utvecklingspotentialen exemplifierades av CHART-studien där en accelererad radioterapiregim med 1,5 Gy tre gånger dagligen till en slutdos om 54 Gy givet på tolv dagar var

överlägsen konventionellt fraktionerad strålbehandling till 60 Gy³. Behandlingsupplägget med tre fraktioner dagligen och behandling även under helger gjorde dock att behandlingsmodellen endast fick en begränsad tillämpning. I stället utvecklades olika kombinationsbehandlingar där cytostatikabehandling ges före (sekventiell) eller under (konkomitant) strålbehandlingen.

Såväl sekventiell som konkomitant radiokemoterapi har visat sig överlägsen enbart radioterapi vad gäller lokal kontroll och överlevnad. Någon tydlig skillnad mellan olika cytostatikaregimer kan inte noteras men störst erfarenhet finns av platinumbaserade cytostatikaregimer^{4,5}.

I Sverige har två studier av olika upplägg för radiokemoterapi nyligen rapporterats från den Svenska lungcancerstudiegruppen (SLUSG). I den trearmade

RAKET-studien jämfördes tre olika radiokemoterapikoncept där samtliga patienter erhöll induktionskemoterapi med två cykler paklitaxel/karboplatin⁶.

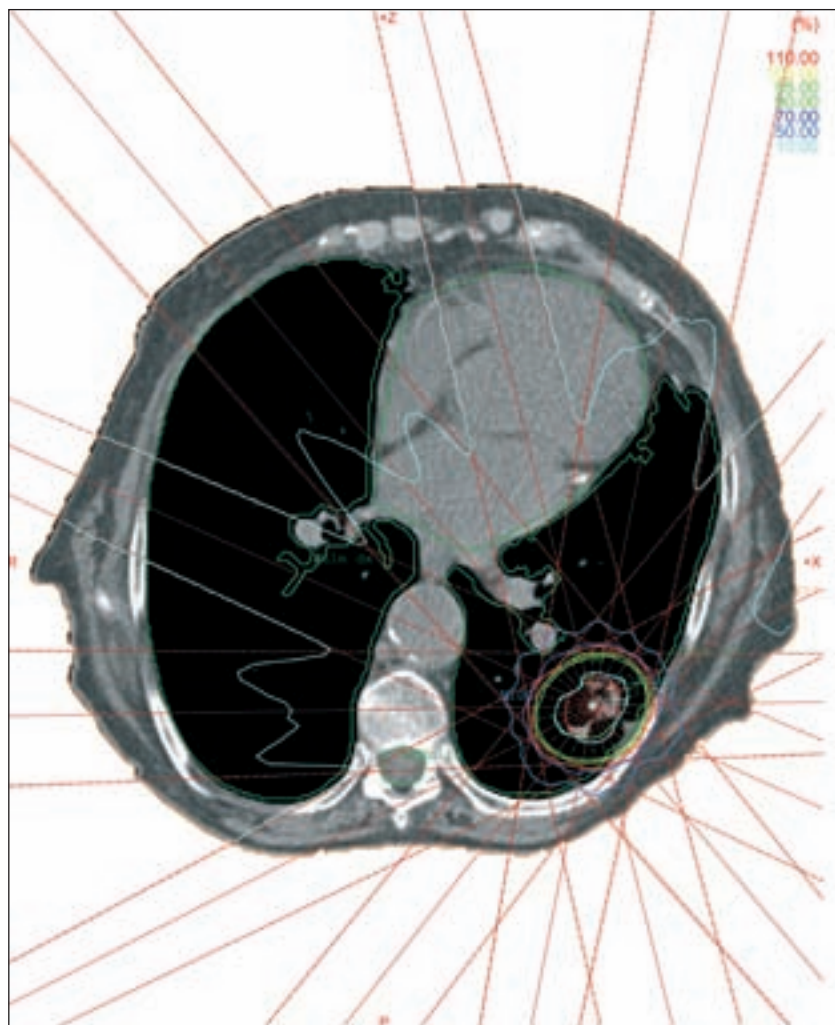
Behandlingsarm A erhöll ytterligare en paklitaxel/karboplatin-kur följt av accelererad strålbehandling med 1,7 Gy två gånger dagligen till 64,6 Gy. Behandlingsarmarna B och C erhöll konventionellt fraktionerad strålbehandling till 60 Gy och antingen daglig lågdos paklitaxel (arm B) eller veckovis paklitaxel (arm C).

Medianöverlevnaden var 17,8 månader och någon signifikant skillnad mellan armarna noterades inte. Toxiciteten var låg och esofagit den vanligaste rapporterade grad 3–4 biverkningen. Antalet pneumoniter var få (under en procent) vilket naturligtvis indikerar att slutdos skulle kunna ökas i framtida studier.

Nyligen presenterades av samma grupp en innovativ fas II-studie av sekventiell radiokemoterapi i kombination med cetuximab. Två induktionskuror cisplatin/docetaxel administrerades före konventionellt fraktionerad strålbehandling till slutdos 68 Gy i kombination med veckovis cetuximab. Medianöverlevnaden rapporterades till 17 månader och toxiciteten var låg i jämförelse med rena radiokemoterapi studier⁷.

I två nyligen publicerade metaanalyser förefaller konkomitant radiokemoterapi vara bättre än sekventiell radiokemoterapi med HR 0,74 (CI 0,62–0,89) respektive 0,84 (CI 0,74–0,95) vad gäller överlevnad^{8,9}. Framförallt är den lokala kontrollen efter konkomitant radiokemoterapi bättre än vid sekventiell radiokemoterapi. Frekvensen fjärrmetastaser ingår inte i skillnad mellan behandlingsmodellerna.

Priset för bättre lokal kontroll vid konkomitant radiokemoterapi är framförallt en ökad frekvens grad 3–4 toxicitet med esofagiter som det största kliniska problemet. Notabelt är dock att metaanalyserna innehåller få studier med doseskalerade strålbehandlingsregimer. Återstår att besvara frågan om förbättrad lokal kontroll också kan uppnås med doseskalerad radioterapi. Vid Norrlands Universitetssjukhus (NUS) pågår ett pilotprojekt med sekventiell radiokemoterapi med accelererad doseskalerad radioterapi till en slutdos på 80 Gy (figur 2).



Figur 1. Dosplan för SBRT av en tre centimeter stor tumör i vänster lungas underlob. Behandling ges med sju fält och 15 Gy-isodosen omsluter planning target volume (PTV) vilket ger 22 Gy i isocenter.

You plan your patients' chemotherapy. Nivestim™ protects them on their journey

Nivestim a  proven daily G-CSF



Neutropeni kan störa din patients kemoterapibehandling och kan ha en negativ inverkan på resultatet. Med Nivestim, den nya dagliga G-CSF¹, kan du fortsätta behandla cancer utan att störas av neutropeni.

Nivestim är jämförbart med Neupogen® avseende säkerhet², verkan² och kvalitet men har en unik kombination av särskiljande egenskaper.

Nivestim finns tillgänglig i en rad olika utformningar inklusive en pediatrik styrka och är både lätt att använda och har ett inbyggt nålskydd. Med hjälp av Nivestim kan fler av dina patienter avsluta hela sin kemoterapibehandling utan onödiga dröjsmål.

nivestim
filgrastim

Protecting patients on their journey

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

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

persisterande neutropeni (ANC färre än eller lika med $1,0 \times 10^9/l$) hos patienter med avancerad HIV-infektion för att reducera risken för bakteriella infektioner då annan behandling av neutropeni är olämplig. ATC-kod L03AA02. Injektions/infusionsvätska/lösning. **Förpackningar:** Förfyllt spruta 12ME/0,2 ml, 30ME/0,5 ml och 48ME/0,5ml, 5 st, blister. **R, EF:** (pris och förmån ej fastställt). SPC uppdaterad 2010/06. För mer information se www.ema.europa.eu och www.fass.se **Referenser:** 1. Nivestim (filgrastim) SmPC Juni, 2010. 2. Waller CE, Semiglazov VF, Tjuland SA, Bentsion D, Chan S, Challand R. A phase III, randomized equivalence study of biosimilar filgrastim versus Neupogen® in patients receiving chemotherapy for breast cancer. Onkologie, 2010. Accepted for publication. Neupogen® är ett registrerat varumärke som tillhör Amgen Ltd. Nivestim (logo) är ett varumärke som tillhör Hospira Inc.


Hospira

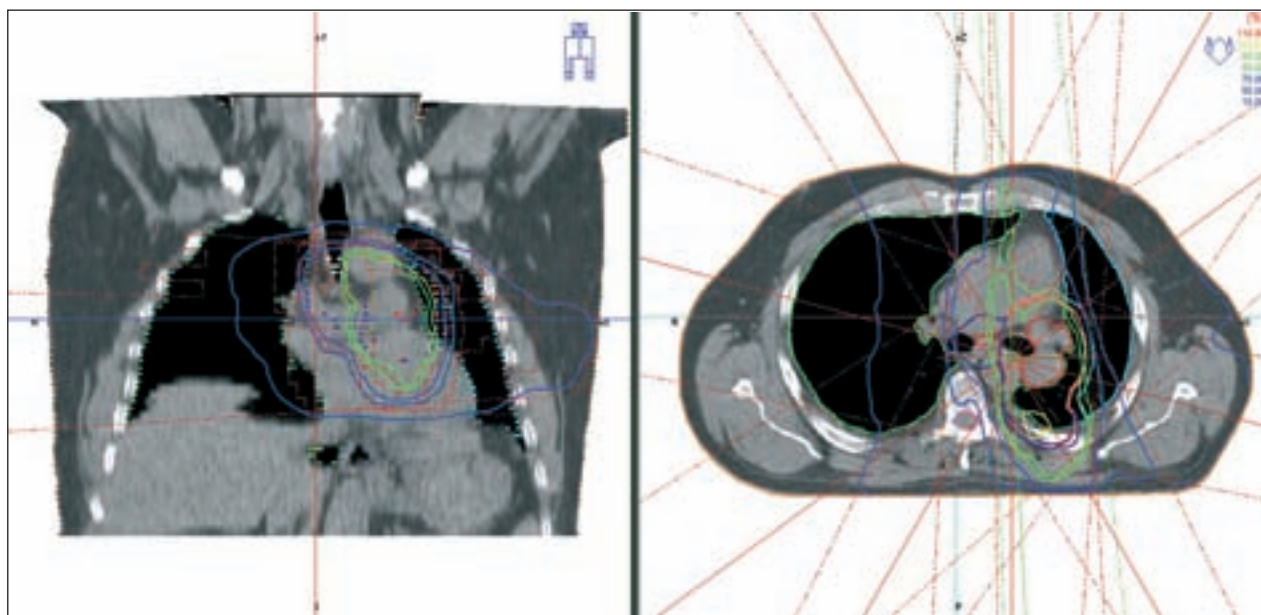


Bild 2. Radiokemoterapi kan bota lokalt avancerad icke småcellig lungcancer. Bilden visar en dosplan för behandling av en central vänstersidig skivepitelcancer bedömd som T2N2M0, kliniskt stadium IIIA. Patienten erhöill två induktionskemoterapikurer följt av accelererad strålbehandling med 1,6 Gy givet 2 gånger dagligen till en slutdos av 80 Gy på fem veckor.

För närvarande pågår arbetet inom SLUSG med att ta fram ett protokoll till nästa radiokemoterapistudie vid lokalt avancerad sjukdom. Sannolikt kommer studien att innehålla en behandlingsarm med doseskalerad radioterapi i kombination med kemoterapi.

SMÅCELLIG LUNGANCER

Vid *lokaliserad småcellig lungcancer* är strålbehandling en viktig del av den kurativa behandlingen. I dag erhåller patienterna 4–6 kurer karboplatin/etoposid och i samband med den andra kemoterapicykelns början bör strålbehandling mot primärtumör och kända lymfkörtelmetastaser inledas.

Tidigare gavs konventionellt fraktionerad behandling till en slutdos på 50 Gy och profylaktisk bestrålning av mediastinum tillämpades ofta. Accelererad strålbehandling med 1,5 Gy givet två gånger dagligen till 45 Gy har dock visat sig ge bättre lokal kontroll och vanligen behandlas i dag endast känd primärtumörutbredning i torax. Tiden från kemoterapistart till strålbehandlingsstart har visat sig vara viktig. Tvåårsöverlevnaden förbättras om strålbehandlingen startar inom 30 dagar efter kemoterapistart⁹.

I Sverige pågår för närvarande en randomiserad fas III-studie av dosintensiv kemoterapi i kombination med accelere-

rad strålbehandling (STING-2) hos patienter med lokaliserad eller lokalt avancerad småcellig lungcancer. Pilotdata är uppmuntrande med en tvåårsöverlevnad på 71 procent i den experimentella armen jämfört med 39 procent i kontrollarmen.

Vid metastaserad småcellig lungcancer är kemoterapi den viktigaste palliativa behandlingsmodaliteten. Strålbehandling mot primärtumören är inte indicerad men konsoliderande radioterapi mot primärtumörområde och mediastinum efter komplett respons på kemoterapi praktiseras på vissa strålbehandlingsavdelningar. Vanligen ges då 3 Gy gånger 10 eller motsvarande mot tidigare känd primärtumörutbredning.

Hjärnmetastaser är ett stort kliniskt problem vid småcellig lungcancer och upp till 18 procent av patienterna har hjärnmetastaser redan vid diagnos. Med anledning av detta har profylaktisk helhjärnsbestrålning (PCI) sedan lång tid tillbaka rekommenderats patienter med lokaliserad eller lokalt avancerad småcellig lungcancer om de uppnått komplett remission efter primärbehandlingen.

Nyligen publicerade studier visar dock en överlevnadsfördel för patienter med metastaserad småcellig lungcancer som erhållit PCI efter respons på kemoterapi¹¹. Indikationen för PCI har således breddats och alla patienter med småcel-

lig lungcancer som svarar på primärbehandlingen och befinner sig i tillräckligt gott allmäntillstånd för att kunna dra nytta av behandlingen bör erbjudas PCI.

STRÅLINDUCERADE BIVERKNINGAR

Strålinducerad pneumonit drabbar 5–50 procent av de patienter som erhåller strålbehandling med anledning av lungcancer. Tillståndet kan vara allvarligt och i värsta fall fatalt. Strålinducerad pneumonit debuterar veckor eller månader efter start av strålbehandling med hosta, andfäddhet och ibland feber. Behandlingen utgörs vanligen av höga doser kortikosteroider.

Strålinducerad pneumonit är en dosbegränsande toxicitet vid strålbehandling av lungcancer. För att minska sannolikheten för detta rekommenderas vanligen att lungmedeldosen inte överstiger 20 Gy och att volymen lunga som erhåller dos över 20 Gy (V20) inte skall överstiga 30–35 procent¹².

Strålinducerad esofagit leder till smärta, dysfagi och försörjningssvårigheter under behandlingen och till en ökad risk för utveckling av esofagusstrikturer. Vid konkomitant radiokemoterapi är risken för strålinducerad esofagit klart förhöjd jämfört med strålbehandling enbart eller sekventiell radiokemoterapi.

Några tydliga rekommendationer om dosbegränsningar för esofagus föreligger inte. Risken för akut esofagit korrelerar med volymen av esofagus som erhåller doser större än 35 Gy (V35). Kortare segment av esofagus förefaller tåla betydligt högre doser än 35 Gy. Rekommendationen idag, inte minst vid intensitetsmodulerad radioterapi, är att inte tillåta högre doser än ordinerad slutdos i esofagus. En meddelad till esofagus på mindre än 35 Gy rekommenderas för närvarande av RTOG (radiation therapy oncology group) inom ramen för kliniska prövningar¹³.

PALLIATIV STRÅLBEHANDLING

Palliativ strålbehandling mot primärtumören hos patienter med metastaserad lungcancer är indicerad vid lokala symptom som hemoptyser (upphostning av blod), hosta eller smärta. Strålbehand-

ling med fraktioner på 3 Gy till slutdos om 30–36 Gy.

Kortare hypofraktionerade behandlingar 8 Gy gånger 2 (givet på 8 dagar) rapporteras ha god symtomlindrande effekt och kan vara av värde för patienter med påverkat allmäntillstånd där en eventuell överlevnadsvinst inte bedöms vara till gagn för patienten i förhållande till risken för behandlingsrelaterade biverkningar.

Lungcancer metastaserar till många organ utanför torax, inte minst till hjärna och skelett. Palliativ strålbehandling följer där gängse principer för palliativ strålbehandling där 8 Gy som enkelfraktion är den vanligaste smärtpalliativa behandlingen för skelettmetastaser. Multipla hjärnmetastaser behandlas vanligen med helhjärnsbestrålning med 3 Gy gånger 10 eller 4 Gy gånger 5 beroende på patientens allmäntillstånd.



Strålbehandling utgör en viktig del i terapiarsenalen vid såväl icke-småcellig som småcellig lungcancer.”

ling är då en förhållandevis tolerabel behandling med god palliativ effekt. Kompletterande remission rapporteras för hemoptyser hos upp till 70 procent av patienterna, för hosta hos 30 procent och för smärta hos 50 procent av patienterna.

Något tydligt dos-responsförhållande för palliativ strålbehandling förefaller inte finnas för den symtomlindrande effekten, men en viss skillnad i ettårsöverlevnad rapporteras till fördel för patienter som erhållit en palliativ behandling med slutdos högre än 35 Gy¹⁴.

Ett flertal fraktioneringsmönster finns beskrivna för palliativ behandling av lungcancer. Patienter i bättre allmäntillstånd, där en eventuell överlevnadsvinst kan vara av värde, erhåller ofta behand-

Vid solitära hjärnmetastaser kan kirurgisk resektion eller stereotaktisk radioterapi (SRT) övervägas. Vid mindre lesioner kan givetvis radiokirurgi med gammakniv eller linjäraccelerator tillämpas. Vid större metastaser kan fraktionerad behandling vara att föredra och hypofraktionerad SRT med 8 Gy gånger 5 givet med en vanlig linjäraccelerator har rapporterats ge lokal kontroll i 84 procent av fallen¹⁵.

SAMMANFATTNING

Sammanfattningsvis är strålbehandling vid sidan av kirurgi den viktigaste behandlingsmodaliteten vid kurativ behandling av lungcancer. Stereotaktisk radioterapi ger en lokal kontroll av loka-

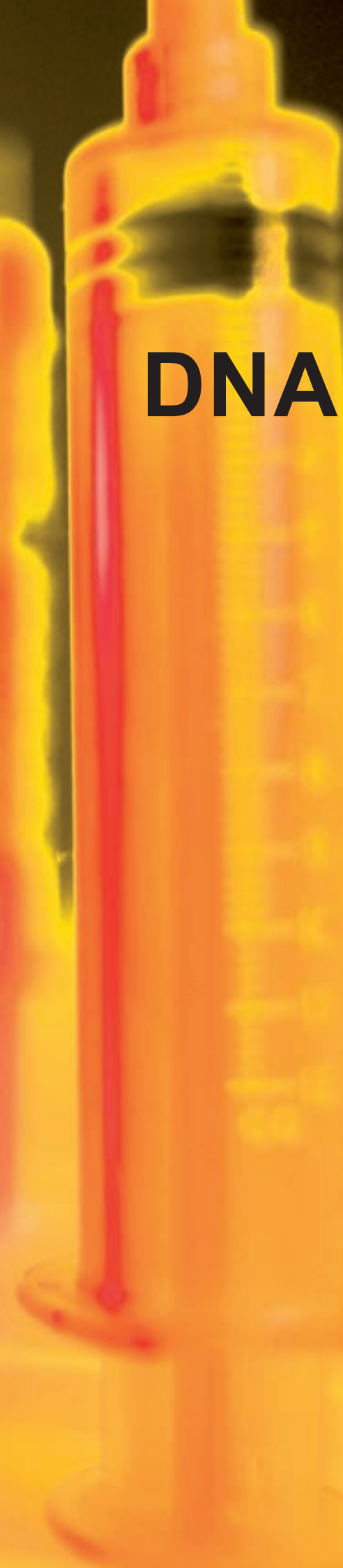
liserad icke småcellig lungcancer som står i paritet med kirurgi. Radiokemoterapi ger en möjlighet till bot av inoperabel lokalt avancerad lungcancer och med modern radioterapiteknik finns möjligheter till förbättrade resultat i framtiden. För den stora gruppen patienter med metastaserad lungcancer utgör strålbehandling en god möjlighet till palliation av symptom från såväl primärtumör som metastaser.

Referenser

1. Lungcancer i Sverige 2002 - 2009. 2010, Uppsala. www.roc.se/lungca/rapport/nat_rapplunga_10.pdf
2. Baumann, P., et al. J Clin Oncol, 2009. 27(20):p. 3290-96.
3. Saunders, M., et al. Radiother Oncol, 1999. 52(2):p. 137-48.
4. Auperin, A., et al. Ann Oncol, 2006. 17(3): p. 473-83.
5. Rowell, N. P., et al. Cochrane database of systematic reviews (Online), 2004. (4):p. 1-38.
6. Nyman, J., et al. Lung Cancer, 2008.
7. Hallqvist, A., et al. Lung Cancer, 2010. in press.
8. Aupérin, A., et al. J Clin Oncol, 2010. 28(13):p. 2181-90.
9. O'Rourke, N., et al. Cochrane database of systematic reviews (Online), 2010. (6):p. 1-93.
10. Pijls-Johannesma, M., et al. Cancer Treat Rev, 2007. 33(5):p. 461-73.
11. Slotman, B., et al. N Engl J Med, 2007. 357(7):p. 664-72.
12. Marks, L. B., et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010. 76(3 Suppl):p. S70-6.
13. Werner-Wasik, M., et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010. 76(3):p. S86-S93.
14. Fairchild, A., et al. J Clin Oncol, 2008. 26(24):p. 4001-11.
15. Lindvall, P., et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005. 61(5):p. 1460-6.



”Terapeutiska DNA-vacciner mot bröst-cancer är för närvarande under utveckling mot ett flertal olika tumörcellsspecifika antigen, till exempel HER2.”



DNA-baserat vaccin

hämmar tumörtillväxt i bröst

Tekniken med DNA-vaccination har i djurmodeller lett till flera godkända vaccin för veterinärmedicinskt bruk. Hos människan har DNA-vaccination i olika kombinationer resulterat i skydd mot både malaria och influensa, och flera studier med vaccin mot hiv och olika cancertyper pågår. Trots dessa lovande resultat finns ännu inga godkända DNA-vaccin för bruk till människan. Forskarassistent **Kristian Haller** och docent **Kristian Pietras**, Karolinska institutet, Solna, har i sin forskning utvecklat ett DNA-baserat vaccin som hämmar tumörtillväxt i bröstcancer genom att störa angiogenesen. Här presenterar de sina rön.

I den att utnyttja immunsystemet för att bekämpa tumörer är inte ny, redan i början av 1900-talet föreslog Paul Ehrlich att en av immunsystemets verkliga funktioner var att skydda oss mot uppkommande tumörer. I mitten av samma århundrade kunde man sedan påvisa förekomsten av tumörspecifika antigen och att immunisering med tumörmaterial ledde till avstötning av ett senare transplanterat av samma tumör. De första cancertvaccinationerna var således ett faktum.

I början på 1990-talet gjordes upptäckten att injektion av en DNA-plasmid som kodade för influensaantigenet hemagglutinin kunde skydda möss mot influensa. I dag används flera typer av vektorer för genetisk vaccination, från plasmid-DNA till rekombinanta virus eller bakterier, som bärare av genen som kodar för det antigen man vill immunisera mot.

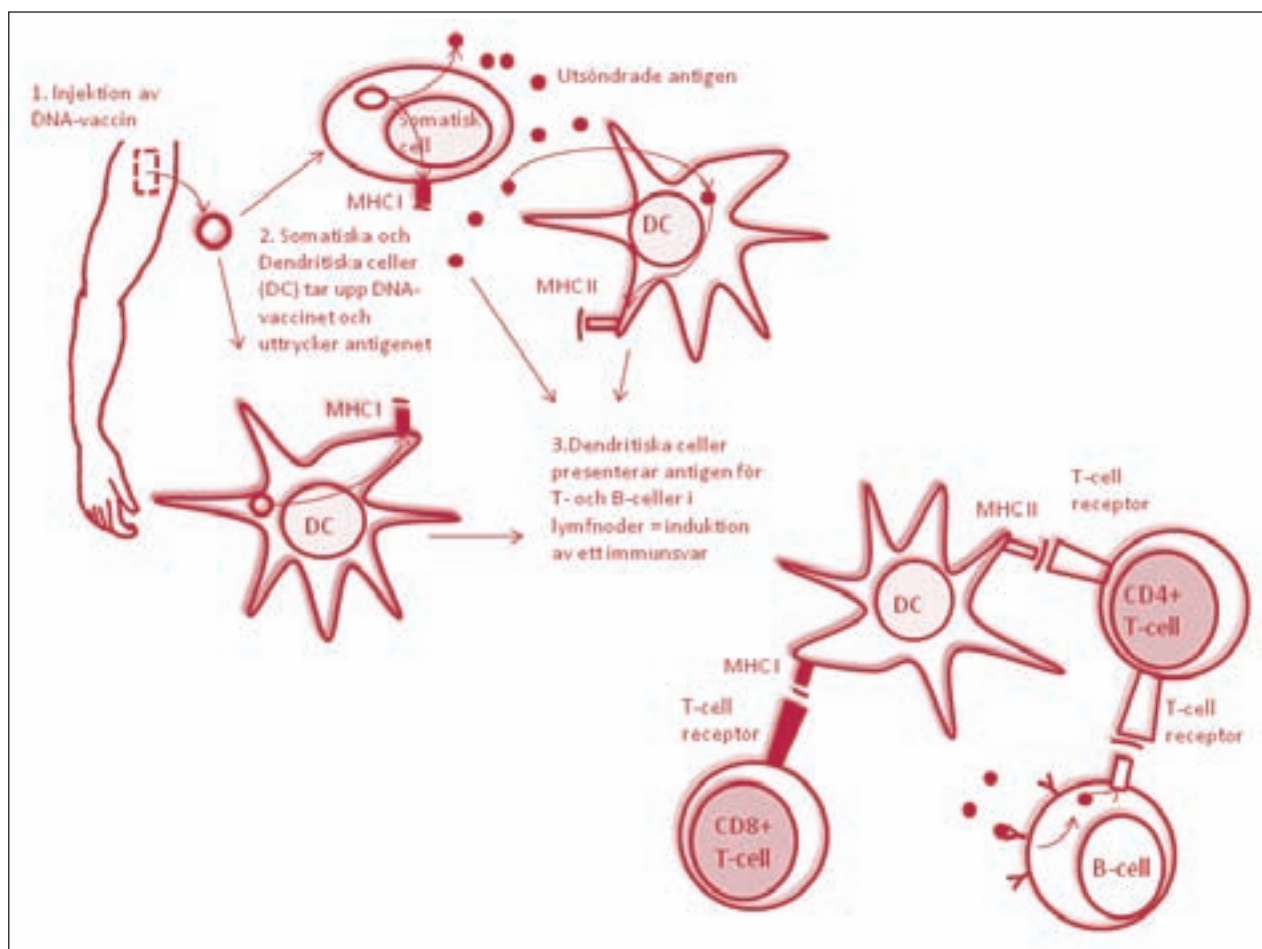
Efter injektion av det genetiska vaccinet tas DNA upp av dendritiska celler (och andra antigenpresenterade celler) i

hud eller muskelvävnad. De dendritiska cellerna producerar sedan det protein som vaccinet kodar för och stimulerar därmed ett immunsvaret (figur 1).

Fördelarna med DNA-vaccin (framför allt plasmidvaccin) jämfört med traditionella vaccin, som ofta består av proteiner eller av försvagade eller avdödade virus, är att plasmider är lätta att designa, modifiera och tillverka. Till skillnad från proteinvacciner, som främst ger upphov till ett antikroppssvar, stimulerar DNA-vaccin även cytotoxiska T-celler, något som är speciellt eftersträväsvärt vid vaccination mot hiv och cancer.

Tekniken med DNA-vaccination används nu i forskning på nya vaccin mot både infektions- och tumörsjukdomar. I djurmodeller har mycket goda resultat uppnåtts, vilket resulterat i flera godkända vaccin för veterinärmedicinskt bruk, bland annat ett vaccin mot West Nile-virus för hästar och ett terapeutiskt vaccin mot malignt melanom hos hundar. För vaccination mot cancer har en mängd antigen utprovats, både klassiska

DNA-VACCINATION



Figur 1. Bilden visar principen för DNA-vaccination. Efter injektion (1) tas DNA-vaccinet upp av omgivande celler som börjar producera det vaccin-kodade antigenet (2). Dendritiska celler (DC) vandrar till lymfnoder där de presenterar antigenet för T- och B-celler (3), vilket leder till induktion av ett immunsvär. Vi tackar David Hallengård, Smittskyddsinstitutet för illustrationen.

antigen uttryckta av tumörceller, såsom HER2 (bröstcancer), PSA (prostatacancer) och CEA (kolorektal cancer), och antigen uttryckta av stromala celler i tumören, till exempel VEGF-receptor 2 (vascular endothelial growth factor).

För att ytterligare förbättra effekten av genetiska vaccin har flera nya metoder för vaccinadministration utvecklats. *In vivo*-elektroporering, applicerandet av en kortvarig elektrisk strömstöt över injektionsstället, är ett exempel som visat sig kunna öka effekten av DNA-vaccination upp till 100 gånger jämfört med konventionella administrationssätt.

I människa har DNA-vaccination i olika kombinationer resulterat i skydd mot både malaria¹ och influensa², och flera studier med vaccin mot hiv och olika cancertyper pågår. Trots dessa lovande resultat finns dock ännu inga godkända DNA-vaccin för bruk i människa.

ANGIOGENES MÅL FÖR TERAPIER

Det är numera väl underbyggt att nybildning av blodkärl – angiogenes – är en essentiell process för utvecklingen av solida tumörer. Ett antal målriktade läkemedel med angiogeneshämmande egenskaper har under de senaste åren blivit godkända för kliniskt bruk, till exempel bevacizumab (Avastin; antikropp mot VEGF-A), sunitinib och sorafenib (Sutent och Nexavar; tyrosinkinashämmare med blockerande aktivitet mot VEGF-receptorerna), och många fler står på tur.

Trots stora förhoppningar baserade på imponerande djurstudier, och trots godkännande för behandling av en rad olika indikationer, bland annat tjocktarmscancer, njurcellscancer, bröstcancer och lungcancer, har läkemedel som blockerar nybildning av blodkärl ännu inte gett upphov till mer än cirka 2–6 månader

förlängd medianöverlevnad hos patienter i stora fas III-studier.

Således pågår fortfarande ett utvecklingsarbete för att hitta nya mål molekyler och administrationssätt för att på bästa sätt blockera angiogenes i tumörer.

Som indikerats ovan har utvecklingen av blodkärlshämmande läkemedel riktat in sig på tillväxtfaktorfamiljen VEGF, framförallt på grund av den omfattande litteraturen om en essentiell roll för VEGF inom både fysiologisk och patologisk angiogenes.

För bara några år sedan beskrevs en medlem av proteinfamiljen Notch – Delta-like ligand 4 (DLL4) – som en ny faktor med en lika unik och grundläggande roll inom blodkärlsbildning som VEGF 3-5.

Ett nytt blodkärlsskott guidas framåt av en så kallad tippcell, som ser till att

det nya kärltrådet kopplas samman till en funktionell enhet som försörjer det syrefattiga området. Tippcellen uttrycker höga nivåer av DLL4, vars signalering till omkringliggande endotelceller har till uppgift att undertrycka ombildningen av fler kärlceller till tippceller – varje kärlskott får endast ha en tippcell åt gången.

Blockering av DLL4 med antikroppar eller farmakologiska hämmare under en angiogen process leder till en dramatisk ökning av både antalet tippceller och antalet kärlskott, vilket får till följd att ett större, men desorienterat och icke-funktionellt, kärltråd bildas. I tumörstudier har blockering av DLL4 visats ha terapeutisk effekt i en rad olika modeller, inklusive tumörer som inte svarar på VEGF-hämmande läkemedel.

DNA-VACCIN MOT BRÖSTCANCER

Tidigare studier har visat att DLL4 uttrycks av endotelceller i malign bröst- och tjocktarms-vävnad, men inte i omkringliggande normal vävnad. I en del brösttumörer är DLL4 uppreglerat med så mycket som 25 gånger jämfört med normalt uttryck baserat på transkriptionsanalys. Eftersom DLL4 således lämpar sig bra som ett tumörspecifikt antigen utvecklade vi ett DNA-vaccin med målet att störa blodkärlsbildning i bröstcancer genom en immunbaserad blockad av tippcellsfunktioner i nya kärlskott⁶.

Möss som immuniserades intradermalt med DLL4 cDNA, följt av *in vivo*-elektroporering, visade sig vara delvis skyddade mot växt av flera olika bröstcancer cellinjer insprutade i fettvävnaden runt bröstkörteln; tumörernas tillväxt hämmades med i snitt 62–68 procent. Liknande resultat erhöles även då två av immuniseringarna utfördes med intramuskulär injektion.

Som nämnts ovan kan svaret på immunisering innefatta aktivering av T-celler och/eller B-celler. För att utröna om T-celler spelade en direkt roll i att hämma tumörväxten avlägsnade vi antingen CD4-positiva hjälpar-T-celler eller CD8-positiva cytotoxiska T-celler i immuniserade möss före insprutningen av tumörer. Försöken visade att vaccinet skyddade effekt på tumörväxt kvarstod trots avsaknaden av T-celler, vilket ledde till slutsatsen att T-celler inte utförde några kritiska uppgifter under det direkta svaret mot den insprutade tumören.

Vi kan dock inte utesluta att T-celler har en viktig roll i att bygga upp och upprätthålla ett immunsvaret mot DLL4 under själva immuniseringen, då vi noterade en kraftigt förhöjd basal produktion av interferon-gamma i splenocyter från DLL4-immuniserade tumörbärande möss jämfört med vektorimmuniserade möss.

För att undersöka eventuell inblandning av B-celler i vaccinet terapeutiska

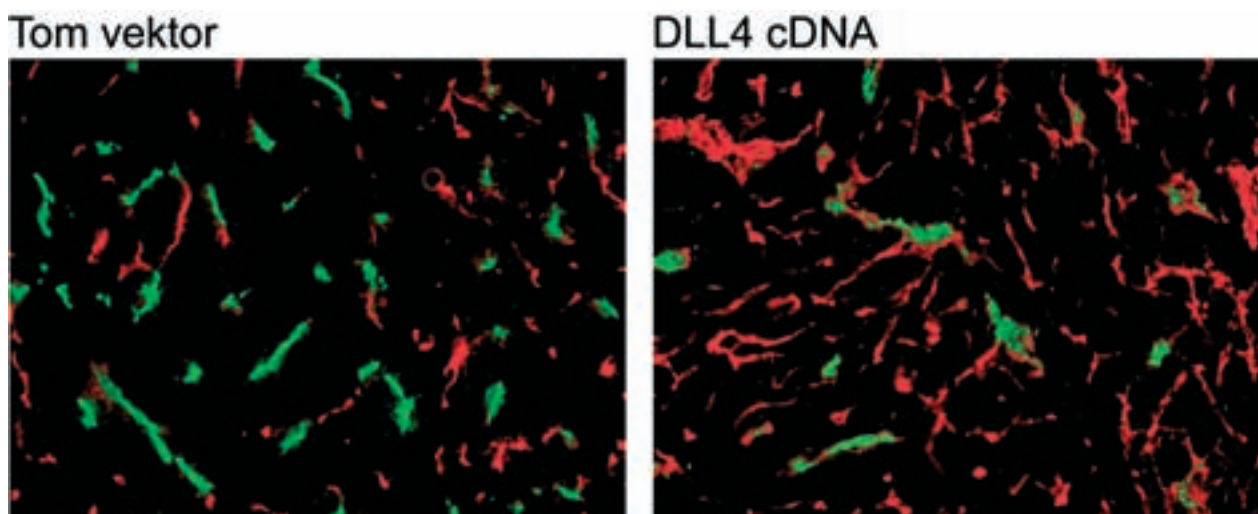
effekt analyserade vi huruvida serum från immuniserade möss innehöll antikroppar mot mus-DLL4. Samtliga analyserade serum från vaccinerade möss uppvisade höga titrar av antikroppar mot DLL4. Närvaron av antikroppar mot DLL4 visar att vår immuniseringsstrategi lyckats både aktivera B-celler och bryta toleransen mot själv-antigenet DLL4.

För att ytterligare leda i bevis att antikropparna mot DLL4 gav upphov till den skyddande effekten av vaccinationen, behandlade vi möss med växande brösttumörer med serum från möss som blivit immuniserade med DLL4 cDNA. Behandlingen med DLL4-serum gav upphov till ett terapeutiskt svar liknande det som tidigare observerats i möss som blivit vaccinerade mot DLL4, vilket leder till slutsatsen att antikropparna mot DLL4 var neutraliserande.

SÄRLÄKNING PÅVERKAS INTE

Tumörer som växt i möss som blivit immuniserade med DLL4 cDNA uppvisade ytliga lacerationer med tecken på trombos, vilket indikerade att vaccinationen lett till effekter på tumörens blodkärlstråd. Mycket riktigt visade histologisk analys och immunfärgning mot blodkärlsantigen att tumörer som växt i vaccinerade möss hade upp till 75 procent större yta täckt av blodkärl (figur 2).

IMMUNFÄRGNING MOT BLODKÄRLSANTIGEN



Figur 2. Bilderna visar vävnadssnitt från tumörer växta i möss som immuniserats med en tom kontrollvektor (vänster) eller med en vektor som innehåller cDNA som kodar för DLL4 (höger). Vävnadssnitten är infärgade för alla blodkärl (rött) och för endast de blodkärl som är funktionella och genomströmmas av blod (grönt). Slutsatsen är att vaccinering mot DLL4 visserligen leder till en större total kärlbädd, men de nybildade kärlen är till en lägre grad genomströmmade av blod.

Det kan tyckas paradoxalt att en behandling som fördröjer tillväxten av brösttumörer leder till ett mer omfattande kärlträd, men då en blockad av DLL4 resulterar i att fler tippceller, och därmed fler kärlskott, bildas under den angiogena processen är detta resultat konsekvent med att vaccinet gav upphov till neutraliserande DLL4-antikroppar.

band med sårsläkning. Förmodligen beror detta på att fysiologisk blodkärlsbildning är en robust process som förlitar sig på flera olika faktorer, medan tumörangiogenes är mer ensidig och därmed mer känslig för blockad.

DNA-VACCIN MOT BRÖSTCANCER

Utvecklingen av cancervacciner innefat-

ten i ett DNA-vaccin gör också att man enkelt kan kombinera flera gener i sin immuniseringsplasmid, och därmed resa ett immunsvär mot flera olika tumörantigenen samtidigt.

Terapeutiska DNA-vacciner mot bröstcancer är för närvarande under utveckling mot ett flertal olika tumörcellspecifika antigen, till exempel HER2. Ytterligare en fördelaktig aspekt av ett DNA-vaccin är den relativt låga produktionskostnaden jämfört med nya antikroppsbaseade målriktade terapier, som ofta kostar 200 000–300 000 kronor per patient.

Sammanfattningsvis har vi utvecklat ett DNA-baserat vaccin mot antigenet DLL4, som selektivt uttrycks av tippceller i nybildade kärlskott. I djurstudier på möss med bröstcancer visade sig vaccinet ge upphov till en långsammare tillväxt av tumörer genom att stimulera bildandet av kroppsegna blockerande antikroppar mot DLL4 som förhindrade en meningsfull angiogen process inom tumören.

De lovande prekliniska resultaten berättigar således vidare kliniska studier för att utröna säkerhet och effekt av vaccination mot DLL4 för att förhindra recidiv i bröstcancerpatienter.

Referenser

1. Dunachie et al, *Infection and Immunity*, 2006, 74(10):5933-42
2. Jones et al, *Vaccine*, 2009, 27(18):2506-12
3. Hellström et al, *Nature*, 2007, 445(7129):776-80
4. Noguera-Troise et al, *Nature*, 2006, 444(7122):1032-7
5. Ridgway et al, *Nature*, 2006, 444(7122):1083-7
6. Haller et al, *Oncogene*, 2010, 29(30):4276-86

"Vi föreslår att vårt DNA-vaccin mot blodkärlsbildning i bröstcancer bör testas som ett postoperativt behandlingsalternativ för att förhindra återfall i bröstcancer."

Ytterligare stöd för detta resonemang kommer från analyser av tumörernas blodgenomströmning. Tumörer från möss som immuniserats med en kontrollplasmid uppvisade en andel av blodkärl som genomströmmades på 41 procent, medan endast 11 procent av blodkärlen i tumörer från möss som immuniserats med DLL4 cDNA var funktionella (figur 2).

Således ledde vaccinationen mot DLL4 till att tumören bildade ett överflöd av icke-funktionella blodkärl orsakade av en blockad av DLL4-signaler.

En uppenbar invändning mot att använda vaccinationsstrategier för att hämma produktiv blodkärlsbildning i tumörer är att man riskerar oönskade biverkningar på fysiologisk angiogenes, till exempel fördröjd sårsläkning. Vi undersökte därför förloppet av kutan sårsläkning i kontroll- eller DLL4-immuniserade möss. Såren i båda grupperna av möss läkte med samma kinetik, vilket tyder på att vaccinationen mot DLL4 inte påverkar blodkärlsbildning i sam-

tar både preventiva vacciner, såsom Gardasil och Cervarix mot papillomvirusinducerad livmoderhalscancer, och terapeutiska vacciner, som det nyligen godkända Provenge mot prostatacancer. Vi föreslår att vårt DNA-vaccin mot blodkärlsbildning i bröstcancer bör testas som ett postoperativt behandlingsalternativ för att förhindra återfall i bröstcancer.

I Sverige opereras mer än 90 procent av alla upptäckta bröstcancerfall, och av dessa patienter erhåller en stor majoritet någon form av adjuvant behandling, till exempel i form av terapeutiska antikroppar, cellgifter, strålning eller hormonell behandling. De adjuvanta behandlingarna har lett till dramatiskt förbättrad överlevnad hos bröstcancerpatienter, men ger samtidigt upphov till stora biverkningar.

Ett vaccin för att förhindra återfall skulle kunna erbjuda ett skonsammare alternativ där vaccinets effekt vore att agera systemiskt mot tumörens nybildning av blodkärl redan i ett tidigt stadium, innan patienten utvecklar ett kliniskt recidiv. Den inbyggda flexibiliteten

KRISTIAN PIETRAS, DOCENT I TUMÖRBIOLOGI, KAROLINSKA INSTITUTET, INSTITUTIONEN FÖR MEDICINSK BIOKEMI OCH BIOFYSIK, KRISTIAN.PIETRAS@KI.SE

FOTOGRAF: ULF ISACSON

KRISTIAN HALLER, PH D, KAROLINSKA INSTITUTET, INSTITUTIONEN FÖR ONKOLOGI-PATOLOGI, KRISTIAN.HALLER@KI.SE

NU ÄR DET SVART PÅ VITT

*Tarceva direkt efter avslutad cytostatikabehandling
till patienter med avancerad icke-småcellig lungcancer
med stabil sjukdom förlänger livet med 2,3 månader.*

DRAW UNDERHÅLLSBEHANDLING MED TARCEVA SÄKERSTÄLLER ATT
PATIENTER MED DÅLIG PROGNOSE INTE MISSAR CHANSEN TILL YTTERLIGARE
BEHANDLING EFTER FÖRSTA LINJENS KEMOTERAPI. ^{1-3,6,8}

CHECK UNDERHÅLLSBEHANDLING MED TARCEVA FÖRDRÖJER SJUKDOMS-
FÖRLOPPET OCH FÖRLÄNGER ÖVERLEVNADEN ^{5,6}

CHECKMATE UNDERHÅLLSBEHANDLING MED TARCEVA GÖR STÖRST NYTTA
FÖR PATIENTER MED STABIL SJUKDOM EFTER FÖRSTA LINJENS KEMOTERAPI ⁵⁻⁷



Tarceva®
erlotinib

References: 1. Stinchcombe TE, Socinski MA. Current treatments for advanced stage non-small cell lung cancer. Proc Am Thorac Soc. 2009;6:233-241. 2. Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2006;355:2542-2550. 3. Socinski MA, Schell MJ, Peterman A, et al. Phase III trial comparing a defined duration of therapy versus continuous therapy followed by second-line therapy in advanced-stage IIIB/IV non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2002;20:1335-1343. 4. Mok TSK, Ramalingam SS. Maintenance therapy in non-small-cell lung cancer: a new treatment paradigm [published online ahead of print August 5, 2009]. Cancer. doi:10.1002/cncr.24563. 5. Cappuzzo F, Coudert B, Wierzbicki R, et al; on behalf of the SATURN Investigators. Overall survival analyses from the SATURN phase III placebo-controlled study of erlotinib as first-line maintenance therapy in advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). Presented at: European Cancer Organisation (ECCO) 15-34th European Society for Medical Oncology (ESMO) Multidisciplinary Congress; September 20-24, 2009; Berlin, Germany. Abstract 22LBA. 6. Draft Tarceva® (erlotinib) summary of product characteristics, F. Hoffmann-La Roche Ltd., 2009. 7. Data on file, F. Hoffmann-La Roche Ltd. 8. Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. Lancet. 2009;374:1432-1440.

Tarceva® (Erlotinib) EGFR-tyrosinkinashämmare

Indikationer – Icke-småcellig lungcancer: Tarceva är indicerat för behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer dels som underhållsbehandling i monoterapi hos patienter vilka uppvisar stabil sjukdom efter 4 cyklar standard, platinumbaserad första linjens kemoterapi och dels till patienter 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. **Dosering:** Den rekommenderade dagliga dosen av Tarceva är 150 mg som tas minst en timma före eller två timmar efter födointag. **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 medicinering 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. **Dosering:** Den rekommenderade dagliga dosen av Tarceva är 100 mg som tas minst en timma före eller två timmar efter födointag, i kombination med gemcitabin (se gemcitabins produktresumé för indikationen pankreascancer). **Beredningsformer:** Filmdragerade tabletter 25, 50 och 150 mg Produktresumé uppdaterad 2 juli 2010. (L01XE03 (Rx, F).

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

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



••• multipelt myelom

VIKTIGA FRAMSTEG I BEHANDLINGEN AV **MULTIPELT MYELOM**

I början av september deltog professorerna Michel Attal, University Paul Sabatier, Toulouse, Frankrike och Håkan Mellstedt, Karolinska universitetssjukhuset, Solna, vid ett rundabords-samtal i Stockholm som arrangerades av International Myeloma Foundation. Bland annat diskuterade man nya studiedata kring underhållsbehandling efter remission. Onkologi i Sverige fick en intervju med de båda professorerna.

Multipelt myelom (myelom) är en kronisk cancerform som uppstår i benmärgen och påverkar produktionen av plasmaceller som börjar föröka sig okontrollerat. Myelomcellerna konkurrerar ut de normala, blodbildande cellerna. Myelom drabbar ungefär 500–600 människor i Sverige varje år, vanligtvis män. Varför myelom uppstår är inte känt, med det pågår forskning kring orsakerna. Hög ålder (över 60 år), arv, strålskador och miljöfaktorer kan spela in.

UNDERHÅLLSBEHANDLING VIKTIG

Michel Attal är en av världens främsta forskare inom hematologi, medlem i American Society of Hematology, European Bone Marrow Transplantation Group och French Society of Hematology. Han berättade bland annat om utvecklingen av myelombehandling under de senaste 20 åren.

– På myelomområdet är underhållsbehandling dagens viktigaste fråga. För unga och även för äldre patienter har vi effektiv initialbehandling, som ger respons hos 80–90 procent av patienterna. Problemet är, trots denna utmärkta respons, att den inte är långvarig. Alla patienter får återfall. Vår önskan och vår huvuduppgift är alltså att förlänga de återfallsfria perioderna, säger Michel Attal.

Under många år har det gjorts försök med olika behandlingar. I början av 1990-talet kom interferon alfa. I vissa försök rapporterades ganska bra respons, men en metaanalys visade inte på någon vinst med behandlingen.

– I slutet av 1990 kom talidomid. Lätt att använda efter stamcellstransplantation och/eller konventionell kemo-terapi. Flera studier testade talidomid som underhållsterapi, och resultaten var tyvärr ganska svåra att analysera. Positiv respons i en del studier, negativ i andra. Men slutsatsen blev att talidomid inte är lämpligt att använda i långvarig underhållsbehandling. Mest på grund av dess neurologiska toxicitet. I franska studier med talidomid har vi sett 60 procent neuropati, vilket inte är acceptabelt, säger Michel Attal.

NYTT EFFEKTIVT LÄKEMEDEL

I början av 2000-talet kom ett nytt behandlingsalternativ med lenalidomid. Flera studier har gjorts med läkemedlet sedan dess. Under vårens två stora hematologikonferenser ASCO (American Society of Clinical Oncology) och EHA (European Haematology Association) presenterades data från sammanlagt tre fas III-studier där samtliga visade att vid kontinuerlig behandling med lenalidomid fick patienter med multipelt myelom en förlängd progressionsfri överlevnad.

– När Revlimid (lenalidomid) kom, i början av 2000-talet, var vi förvåntansfulla och ivriga att pröva det. Det ansågs vara minst lika effektivt som talidomid, men utan neurologisk toxicitet. Slutsatsen i dag är att Revlimid som underhållsbehandling är mycket effektiv, har låg toxicitet och är extremt vältolererad. Vi ska dock inte överdriva betydelsen av de här studieresultaten, säger Michel Attal.



Håkan Mellstedt
Fotograf: Tommie Fagerli



Den nya behandlingsstrategin vid myelom är att man efter remission fortsätter med underhållsbehandling.”



Michel Attal
Fotograf: Tommie Fagerli

– I alla studierna måste vi inse att överlevnaden i behandlingsgrupperna är densamma. Vi måste vänta och se vad som händer. Överlevnaden är självfallet det viktigaste i myelom, men vi måste också diskutera livskvalitet, säger Michel Attal och fortsätter.

– I dag, med de resultat vi har, vet vi att den här metoden kan förbättra patienternas livskvalitet i hög grad. Varje återfall är förenat med smärta, anemi och infektioner och om vi kan skjuta upp och glesa ut återfallen är mycket vunnet.

– Jag är personligen övertygad om att underhållsbehandlingen också kommer att ha en positiv effekt på överlevnaden, men fler studier behövs. Jag tror vi kommer att ha ett svar inom 5–10 år.

NY BEHANDLINGSSTRATEGI

Professor **Håkan Mellstedt** som är specialist i allmän internmedicin, hematologi och onkologi, verksam vid Cancercentrum Karolinska, Solna, har som ett

av sina huvudintressen blodsjukdomar (myelom, kroniska leukemier och lymfom). Håkan Mellstedt bekräftar att prognosen för patienter med myelom förbättrats dramatiskt under de senaste åren. Han tror att den kan komma att bli ännu bättre.

– Kurvan kommer att vända ännu brantare uppåt tack vare nya läkemedel och bättre förståelse av sjukdomsmekanismerna. Det finns få sjukdomar där man sett en så explosionsartad utveckling som när det gäller behandling av myelom.

Den nya behandlingsstrategin vid myelom är att man efter remission fortsätter med underhållsbehandling. Man kan få väldigt höga remissionsfrekvenser med olika typer av inledande behandling, men tyvärr står inte remissionen kvar.

– Däremot har man med Revlimid, som det ser ut nu, kunnat åstadkomma en signifikant säkerställd progressionsfri överlevnad. Om detta sen översätts i en

totalt förlängd överlevnad vet vi inte ännu.

Att få en förlängd progressionsfri överlevnad är naturligtvis viktigt när det gäller livskvalitet. Har man ett läkemedel med låg biverkningsprofil som ger livskvalitet under en tid som är avsevärt längre än tillgänglig behandling så är det ju en klar vinst.

– Får man dessutom en totalt förlängd överlevnad är det fantastiskt. Flera studier med Revlimid är på gång som kan ge svar på det, säger Håkan Mellstedt.

När, var och hur denna nya behandlingsstrategi kommer att användas kliniskt i Sverige kan Håkan Mellstedt inte svara på i dag. Det finns regionala skillnader i myelombehandlingen i Sverige, vilket man ser även vid andra cancersjukdomar.

– Vi är angelägna om att en ny nationell cancerplan kommer igång, för då kommer förhoppningsvis skillnaderna att utjämnas.

SUSANNA HAUFFMAN, MEDICINJOURNALIST





Wyeth

- är nu en del av Pfizer

TORISEL – Bevisad förlängd (temsirolimus) medianöverlevnad vid metastaserad njurcancer^{1,2}

Första linjens behandling av patienter med metastaserad njurcancer som har minst tre av sex prognostiska riskfaktorer.²

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

Torisel (temsirolimus)

Avancerad njurcancer

TORISEL är indicerat som första linjens behandling av patienter med avancerad njurcancer (RCC) som har minst tre av sex prognostiska riskfaktorer.

Mantelcellslymfom

TORISEL är indicerat för behandling av vuxna patienter vid återfall och/eller refraktärt mantelcellslymfom [MCL] .

ATC kod: L01X E09 EF, Rx

För ytterligare information beträffande pris, dosering, kontraindikationer, varningar, biverkningar, hantering och beredningsinstruktioner, se www.fass.se.

Senaste översyn av produktresumé: 2010-01-25

Wyeth AB, Box 1822, 171 24 Solna. Telefon 08-470 32 00. www.pfizer.com

 **TORISEL**[®]
(temsirolimus) injection

M10025TOR.SV

••• hematologi

"En mycket spännande strategi är att kombinera NK-celler med olika antikroppar riktade mot tumör-specifika antigen."



NK-cellsterapi mot cancer på väg

Stora förhoppningar finns knutna till utvecklingen av ny cellterapi mot en rad olika sjukdomar inklusive cancer. En bred translationell forskning inom området strävar efter att förbättra resultatet av allogen stamcellstransplantation och utveckla ny cellterapi mot cancer. Bland annat har NK-cellers molekylära specificitet kartlagts vid Centrum för infektionsmedicin, Karolinska institutet. Denna forskning är nu på väg att implementeras i kliniska prövningar med allogen NK-cellsterapi till patienter med högrisk AML och MDS, skriver **Kalle Malmberg**, docent och en av forskarna vid centret.

Natural killer-celler (NK-celler) upptäcktes för drygt 30 år sedan för sin förmåga att döda tumörceller. Rolf Kiessling vid Karolinska institutet (KI) beskrev tillsammans med Hans Wigzell och Eva Klein en ny typ av cell som spontant dödade tumörer i möss som inte erhållit något tumörvaccin¹. Denna naturliga mördarcell (natural killer), som stod för en irriterande bakgrund i vaccinationsförsöken, blev plötsligt föremål för en intensiv och långvarig forskningsansats vid KI.

Ett viktigt genombrott skedde ett decennium senare när Hans-Gustaf Ljunggren och Klas Kärre beskrev hur NK-cellens tumördödande förmåga regleras. I korthet kunde de visa att tumörceller som saknade MHC klass I-molekyler (major histocompatibility complex) var känsliga för NK-celler medan de som uttryckte dessa molekyler var skyddade (se faktaruta).

Klas Kärre framlade hypotesen att NK-celler dödar tumörceller som saknar en komplett uppsättning kroppsegna MHC klass I-molekyler, den så kallade

MHC klass I

MHC är ett kluster av gener som kodar för de molekyler som presenterar antigen (i form av små peptider) för T-celler. MHC-molekyler kontrollerar även tolerans respektive avstötning av transplanterad vävnad. I människa kallas dessa molekyler humant leukocytantigen (human leukocyte antigen; HLA). Vid transplantation söker man efter en så god matchning mellan donatorns och givarens HLA-molekyler som möjligt. I nuläget nås bäst resultat med en HLA-identisk syskonskivare. Dock är det relativt ofta aktuellt att genomföra en stamcellstransplantation med haploidentiska givare (se faktaruta på sid 65) eller, mera vanligt, med välmatchade, obesläktade givare. Vid dessa tillfällen kan det uppstå en mismatch mellan donator och recipient som främjar NK-cellsalloreaktivitet (figur 2).

missing self-hypotesen. Resultaten publicerades i Nature 1986 och innebar upptäckten av ett komplementärt immunologiskt försvar². Tumörceller eller virusinfekterade celler som nedreglerar HLA klass I för att undfly igenkänning av T-celler riskerar i samma veva att bli känsliga för NK-celler.

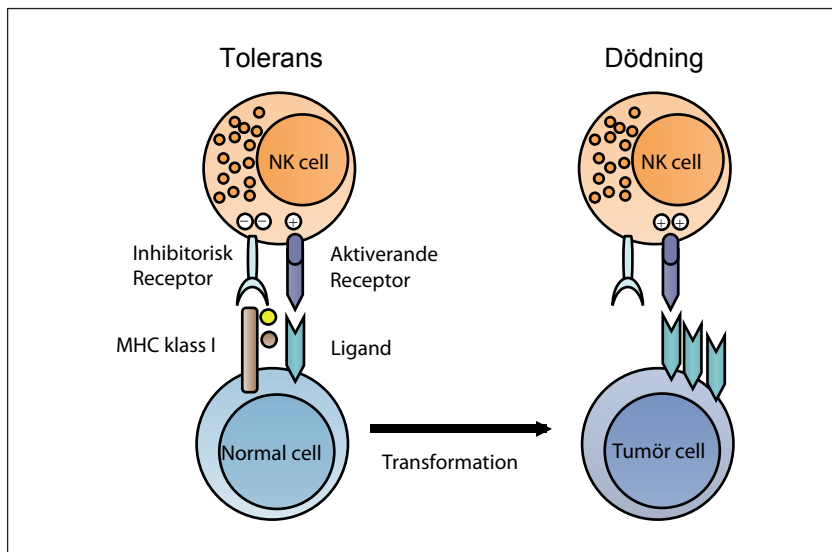
Sedan dess har vi lärt oss oerhört mycket om NK-cellens molekylära reglering och specificitet. Denna nya kunskap kan nu implementeras i kliniska

prövningar där allogena NK-celler ges som cellterapi till patienter med en rad olika maligniteter.

MOLEKYLÄR SPECIFICITET

Genom forskning i vårt och andra laboratorier har NK-cellers molekylära specificitet kartlagts under de senaste tio åren. Specifika receptorer på NK-celler aktiverar och inhiberar NK-celler genom interaktioner med ligander på virusinfekterade och transformerade cel-

REGLERING AV NK-CELLSAKTIVITET MED INHIBITORISKA OCH AKTIVERANDE RECEPTORER



Figur 1. I samband med transformation händer det att tumörcellen förlorar uttrycket av HLA klass I-molekyler. Samtidigt uppregleras molekyler som interagerar med aktiverande receptorer på NK-cellen. Sammantaget leder detta till att NK-cellen aktiveras och dödar tumörcellen genom att släppa ut cytotoxiska granula.

ler³. Aktivisering av NK-celler regleras till stor del via induktion av stress-associerade molekyler medan inhibition regleras via interaktioner med MHC klass I (HLA-A, B, C, och E, G) molekyler på målceller.

NK-celler uttrycker inhibitoriska receptorer, så kallat killer cell immunoglobulin-like receptors (KIR) som interagerar med fyra olika grupper av HLA-A, HLA-B och HLA-C-alleler. Upptäckten av dessa receptorer på 90-talet gav molekylärt stöd för Kärres missing self-hypotes. En tumörcell som förlorar MHC klass I kan inte längre interagera med inhibitoriska receptorer på NK-cellen varpå denna kan döda tumörcellen (figur 1).

Förutom kartläggningen av de receptorer och signalvägar som reglerar NK-cellens aktivitet⁴ har vi parallellt lärt oss mer om vilka av dessa som är mest viktiga för igenkänningen av flera olika tumörtyper. Till exempel vet vi att ovarialcancer, melanom, myelodysplastiskt syndrom (MDS) och akut myeloisk leukemi (AML) känns igen genom aktivering via den aktiverande receptorn DNAM-1^{5,6}. Ett intressant observandum i sammanhanget är att man i möss som saknar DNAM-1 ser en ökad frekvens av spontana tumörer, vilket skulle kunna tyda på att denna receptor är viktig för

att mediera så kallad "immune surveillance", en immunologisk övervakning av avvikande celler.

STAMCELLSTRANSPLANTATION

Allogen hematopoietisk stamcellstransplantation har under de senaste decennierna utvecklats till en effektiv behandlingsstrategi vid ett stort antal hematologiska maligniteter och vid vissa terapiresistenta solida tumörformer. Senare års forskning har visat att en väsentlig del av terapieffekten består av en immunologisk attack mot leukemiceller, en så kallad graft-versus-leukemieffekt (GVL).

Även om GVL primärt medieras av T-celler, har NK-cellernas betydelse för denna effekt allt mer uppmärksamats. I de fall man transplanterar celler från en donator som inte är helt matchad med recipienten med avseende på HLA klass I-molekyler kan man under vissa förhållanden få en situation där patienten saknar HLA-ligander för donatorns inhibitoriska receptorer (figur 2).

En andel av donatorns celler är då alloreaktiva (KIR-HLA-mismatchade) och kan döda eventuellt kvarvarande cancerceller. I en häpnadsväckande studie från Andrea Velardis laboratorium i Perugia, Italien, kunde man visa på en

markant ökad överlevnad (från 5 procent till 60 procent) för patienter som fick celler från en sådan KIR-HLA-mismatchad donator⁷. Tyvärr har uppföljande studier givit lite motstridiga resultat varför det ännu är för tidigt att inkludera KIR-genotypning i algoritmer för selektion av stamcellsdonatorer.

Intensiv forskning pågår för att förstå hur man kan optimera NK-cellsmediert GVL-aktivitet. Ett viktigt mål för denna forskning är att öka kunskapen om immunförsvarets utmognad efter stamcellstransplantation. Vi vet att NK-celler är den celltyp som dominerar tidigt efter överföringen av stamceller från donatorn, men det är oklart hur stor andel av dessa celler som har potentialen att eliminera eventuellt kvarvarande cancerceller och vilka faktorer som reglerar denna aktivitet.

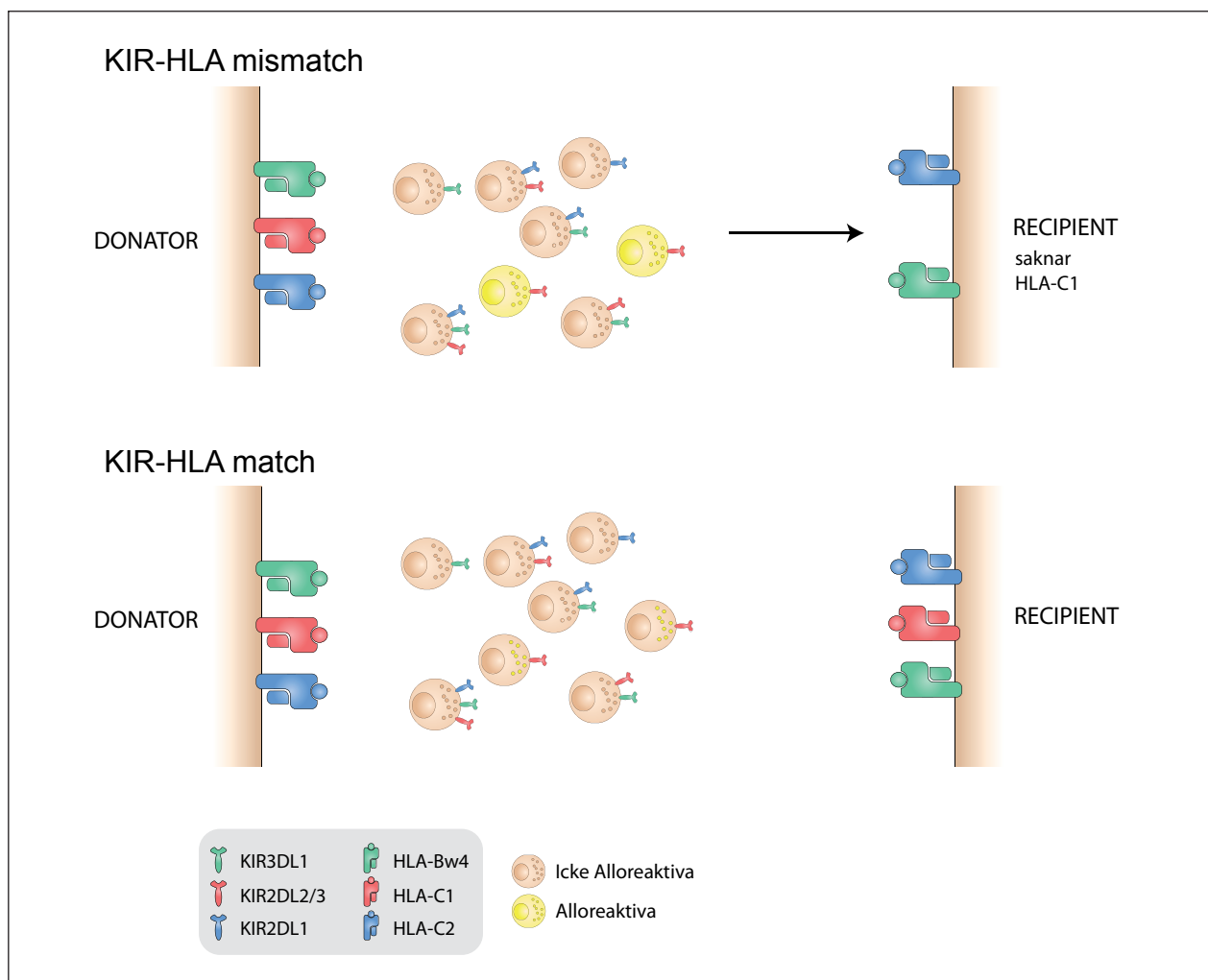
Forskning i bland annat vårt och Petter Höglunds laboratorium på Karolinska institutet har kartlagt grundläggande mekanismer för hur NK-celler utbildas till effektiva mördarceller genom interaktionen med HLA klass I-molekyler i donatorn⁸⁻¹¹. Vi försöker nu förstå hur dessa mekanismer påverkar utmognaden efter transplantation och hur detta i sin tur relaterar till behandlingsresultatet.

NK-CELLSTERAPI

Upptäckten att NK-celler kan bidra till GVL-effekter vid allogen stamcellstransplantation har parallellt lett till en betydande forskningsaktivitet för att utveckla specifika cellterapi med NK-celler utan att patienten behöver genomgå en riskfylld stamcellstransplantation¹².

Resultaten från de första kliniska prövningarna presenterades för cirka fem år sedan och visade en gynnsam biverkningsprofil, men framförallt ganska lovande kliniska resultat¹³. Trettiofyra patienter med högrisk AML som inte nått komplett remission (CR) efter två induktionskuror erbjöds deltagande i en studie där de, efter förbehandling med cyklofosfamid och fludarabin, fick NK-celler från haploidentiska givare (faktaruta 2).

Tio tidigare behandlingsrefraktära patienter nådde komplett remission med detta protokoll. Några patienter kunde därmed genomgå allogen stamcellstransplantation och nå långvarig remission



Figur 2. I samband med transplantation eller adoptiv immunoterapi över HLA-barriärer finns förutsättningar för att en andel av donatorns NK-celler (här markerade som gula) triggas att döda recipientens tumörceller eftersom dessa saknar en HLA-molekyl som kan interagera med NK-cellens inhibitoriska receptor.

Haploidentisk givare

En givare som är matchad till hälften med avseende på HLA klass I-molekyler. Exempel på sådana givare är släktingar till exempel syskon, föräldrar eller barn till patienten.

och bot från sin leukemi. Sedan dess har cirka 200 patienter behandlats med allogen NK-cellsterapi inom ramen för olika internationella prövningar.

En studie (NKAML) på barn med AML i första remission, som nyligen publicerades i *Journal of Clinical Oncology*, visade att adjuvant behandling med låg dos immunsuppression följt av KIR-HLA-mismatchade NK-celler resulterade i 100 procent event-free survival

med en uppföljningstid på i median 964 dagar¹⁴.

Vid Karolinska institutet har vi, i samarbete med Vecura cellterapi-laboratorium och Karolinska Trial Alliance (KTA), under de senaste åren etablerat en plattform för NK-cellsterapi som uppfyller de högt ställda kraven på good manufacturing practice (GMP) för bearbetning och isolering av celler för cellterapi.

Vår förhoppning är att under våren 2011 inleda en första fas I/II-studie med allogen NK-cellsterapi till patienter med högrisk AML och MDS. Ett viktigt delmål med den första prövningen, som skall inkludera tolv patienter, är att utvärdera vilken grad av förbehandling som krävs för att hindra avstötning och

tillåta expansion av allogena NK-celler i patienten.

Vi avser att kombinera cyklofosfamid och fludarabin med ökande doser av total lymfoid irradiation (TLI). Denna typ av förbehandling (konditionering) tjänar flera syften. Dels hindrar den omedelbar T-cellsmedierad avstötning av de HLA-mismatchade NK-cellerna. Dessutom ökar tillgängligheten till endogent producerade cytokiner, till exempel IL-15, vilket innebär att de adoptivt överförda NK-cellerna kan expandera under den våg av homeostatisk proliferation som följer efter en dylik behandling. En tredje gynnsam effekt med själva konditioneringen är att den minskar andelen regulatoriska T-celler som annars kan motverka NK-cellernas funktion¹².

UTMANINGAR OCH MÖJLIGHETER

Utvecklingen av ny NK-cellsterapi står inför en rad utmaningar. Vi behöver nå fördjupad kunskap om vilken donator som är mest lämpad, det vill säga hur variabiliteten i receptorrepertoarer och funktion mellan olika donatorer korrelerar till förmågan att döda olika typer av cancerceller.

En ökad förståelse för NK-cellernas utmognad i samband med stamcellstransplantation skulle kunna resultera i förfinade algoritmer för selektion av donatorer och optimering av NK-cellsmedierade GVL-effekter i samband med denna behandling. Bättre kunskap om hur olika cellgifter kan kombineras med adoptiv cellterapi är nödvändig för att kunna optimera förutsättningarna för de överförda NK-cellerna.

Flertalet studier, bland annat av Andreas Lundquist på KI (tidigare National Institutes of Health, NIH), har visat att nya droger som till exempel bortezomib (Velcade) och histondeacetylaserinhibitorer (HDI) ökar olika tumörers känslighet för NK-celler delvis genom att uppreglera ligander för aktiverande receptorer¹⁵.

En mycket spännande strategi är att kombinera adoptiv NK-cellsterapi med olika antikroppar riktade mot tumör-specifika antigen. NK-cellen uttrycker FcγRIII (CD16) och medierar antikropsförmedlad cellulär cytotoxicitet (antibody-dependent cellular cytotoxicity; ADCC). Stimulering av NK-celler via CD16 med exempelvis rituximab (anti-CD20, Mabthera) ger en mycket kraftig degranulering av cytotoxiska granula med följden att den maligna CD20-positiva B-cell som bundit rituximab dör.

Nyligen presenterades en studie där sex patienter med behandlingsrefraktär non-Hodgkinlymfom erhölet rituximab, cyklofosfamid och fludarabin följt av cellterapi med haploidentiska NK-celler och subkutan IL-2¹⁶. Två av sex patienter gick i komplett remission och blev PET/CT-negativa och fria från benmärgsengagemang. Ytterligare två patienter gick

i partiell remission. Tre patienter kunde inom 2–4 månader gå vidare med allogen stamcellstransplantation varav två har bibehållen komplett remission efter fem respektive sex månader. Även om dessa resultat är lovande så är det svårt att leda i bevis att effekten beror på de infunderade allogena NK-cellerna och inte hänger ihop med förbehandling och/eller IL-2.

En viktig kommande utmaning är att designa randomiserade prövningar där effekten av behandlingen kan värderas mot nu tillgänglig terapi.

Forskning på NK-celler och cellterapi vid Karolinska universitetssjukhuset i Huddinge: Ansatsen på NK-cellsterapi vid Karolinska universitetssjukhuset i Huddinge innefattar ett intimt samarbete mellan flera forskare och kliniker vid Centrum för infektionsmedicin (CIM), Hematologiskt centrum, Centrum för allogen stamcellstransplantation (CAST), Centrum för aferes och stamcellshantering (CASH), samt Vecura. Forskningen stöds av anslag från bland andra Söderbergs stiftelse, ALF, Cancerfonden, Vetenskapsrådet, Barncancerfonden, Kungliga vetenskapsakademien, Tobiasstiftelsen, Belvéns stiftelse och KI.

Referenser

1. Kiessling R, Klein E, Pross H, Wigzell H. "Natural" killer cells in the mouse. II. Cytotoxic cells with specificity for mouse Moloney leukemia cells. Characteristics of the killer cell. Eur J Immunol. 1975;5(2):117-121.
2. Kärre K, Ljunggren HG, Piontek G, Kiessling R. Selective rejection of H-2-deficient lymphoma variants suggests alternative immune defence strategy. Nature. 1986;319(6055):675-678.
3. Lanier LL. NK cell recognition. Annu Rev Immunol. 2005;23:225-274.

4. Bryceson YT, March ME, Ljunggren HG, Long EO. Activation, coactivation, and costimulation of resting human natural killer cells. Immunol Rev. 2006;214:73-91.

5. Carlsten M, Baumann BC, Simonsson M, Jädersten M, Forsblom AM, Hammarstedt C, Bryceson YT, Ljunggren HG, Hellström-Lindberg E, Malmberg KJ. Reduced DNAM-1 expression on bone marrow NK cells associated with impaired killing of CD34(+) blasts in myelodysplastic syndrome. Leukemia. 2010.

6. Carlsten M, Björkstam NK, Norell H, Bryceson Y, van Hall T, Baumann BC, Hanson M, Schedvin K, Kiessling R, Ljunggren HG, Malmberg KJ. DNAM-1 mediated recognition of freshly isolated ovarian carcinoma by resting natural killer cells. Cancer Res. 2007;67(3):1317-1325.

7. Ruggeri L, Capanni M, Urbani E, Perruccio K, Shlomchik WD, Tosti A, Posati S, Rogaia D, Frasson F, Aversa F, Martelli MF, Velardi A. Effectiveness of donor natural killer cell alloreactivity in mismatched hematopoietic transplants. Science. 2002;295(5562):2097-2100.

8. Andersson S, Fauriat C, Malmberg JA, Ljunggren HG, Malmberg KJ. KIR acquisition probabilities are independent of self-HLA class I ligands and increase with cellular KIR expression. Blood. 2009.

9. Björklund AT, Schaffer M, Fauriat C, Ringden O, Remberger M, Hammarstedt C, Barrett AJ, Ljungman P, Ljunggren HG, Malmberg KJ. NK cells expressing inhibitory KIR for non-self ligands remain tolerant in HLA-matched sibling stem cell transplantation. Blood. 2010.

10. Björkstam NK, Riese P, Heuts F, Andersson S, Fauriat C, Ivarsson MA, Björklund AT, Flodstrom-Tullberg M, Michaelsson J, Rottenberg ME, Guzman CA, Ljunggren HG, Malmberg KJ. Expression patterns of NKG2A, KIR, and CD57 define a process of CD56dim NK cell differentiation uncoupled from NK cell education. Blood. 2010.

För samtliga referenser se www.onkologiisverige.se

KALLE MALMBERG, M D, PH D, DOCENT, CENTRUM FÖR INFektionsMEDICIN OCH HEMATOLOGISKT CENTRUM, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, HUDDINGE, KALLE.MALMBERG@KI.SE

JÄVSFÖRHÅLLANDEN: INGA.



multiferon[®]

multi subtyp leukocyt interferon-alfa

Multiferon spelar på flera strängar



MULTIFERON[®] innehåller 6 subtyper¹

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

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

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

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

Godkända indikationer¹:

Behandling av patienter, som initialt svarat på behandling med rekombinant interferon-alfa men uppvisar terapisvikt, sannolikt orsakad av neutraliserande antikroppar.

Adjuvant behandling av högriskpatienter med kutant melanom, stadium IIB-III, efter initialt 2 cykler av dacarbazin (DTIC).

 **sobi**
SWEDISH ORPHAN BIOVITRUM

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

Multiferon[®] (L03A B01), Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 3 milj. IE. RX, F; Multiferon[®], Injektionsvätska, lösning 6 mil IE/ml, RX, EF. Senaste översynen av SPC 2009-11-10. För mer fullständig information om priser och förpackningsstorlekar se www.fass.se.

Referenser: 1. SPC för Multiferon. 2. Yamamoto S et al. Hepatology Research 24 (2002) p. 99-106. 3. Ruuth et al. AntiCancer Research 27:2109-2114 (2007).

Onkologiska kliniken Stockholm omfattar i dag onkologavdelningarna vid Södersjukhuset och Danderyds sjukhus samt Radiumhemmet vid Karolinska universitetssjukhuset. Hemmet för strålforskning har alltså vuxit långt utanför väggarna i Solna. Men Radiumhemmets alla första verksamhet började i en vanlig bostadslägenhet på Kungsholmen.

Detta klinikreportage inriktas på strålbehandlingen vid Onkologiska kliniken Stockholm. Men det kan vara på sin plats att rekapitulera grundfakta kring kliniken, tidigare beskrivna i *Onkologi i Sverige 2006*.

I dag ingår onkologavdelningarna på Södersjukhuset och Danderyds sjukhus tillsammans med Radiumhemmet vid Karolinska universitetssjukhuset i Onkologiska kliniken Stockholm.

Det började med Radiumhemmet 1910, Sveriges äldsta cancerklinik, som erbjöd patienter med kräfta, dåtidens namn på cancer, de nya behandlingarna med röntgenstrålar och radium. De första vårdplatserna inrättades i en lägenhet på Scheelegatan 10 på Kungsholmen. Därifrån flyttade verksamheten 1916 till Fjällgatan på Södermalm (se artikel om Radiumhemmets historia).

Från 1938 inryms Radiumhemmet i sin egen byggnad bakom dåvarande Karolinska sjukhusets huvudbyggnad. På den stora bronstavlan i entrén med relief av kung Gustav V Adolf och drottning Victoria kallas den för *"Denna Konung Gustav V:s Jubileumsklinik till de kräftsjukas hjälp och värn – ett hem för strålforskningen."*



Onkologiska kliniken i ETT HEM FÖR



Stockholm

STRÅLFORSKNINGEN



Michael Gubanski

Radiumhemmet ansvarar som del i onkologiska kliniken vid KS för den icke kirurgiska onkologiska sjukvården, vilket omfattar strålbehandling, medicinsk cancerbehandling, förebyggande verksamhet och understödjande behandling.

På Södersjukhuset disponerar kliniken en öppenvårdsmottagning, en vårdavdelning, en medicinsk behandlingsavdelning och en strålbehandlingsavdelning med tre linjäracceleratorer i drift.

På onkologmottagningen vid Danderyds sjukhus utreds och behandlas tumörer i bröst och mag-tarmorgan. Utredningen sker i samarbete med kirurg,

röntgenklinik och avdelningen för cytologi/patologi vid Danderyds sjukhus. Öppenvården omfattar specialistmottagningar för de vanligaste tumörsjukdomarna, medicinsk behandlingsavdelning och enheten för psykosocial onkologi och konsultverksamhet.

Sammanförandet av onkologiverksamheten vid de tre enheterna skedde 2006. Syftet var bland annat större möjligheter till forskning och utveckling av cancervården. Det man skapar är ett så kallat "comprehensive cancer center", det vill säga en organisation för integrerad vård, förebyggande verksamhet, forskning, utveckling och utbildning.

Strålbehandling

- Röntgenstrålning användes fram till 50-talet.
- Modern partikelstrålning avger mer fokuserad energi.
- Partikelstrålning ges bland annat med linjära accelerators. Onkologiska kliniken har snart åtta accelerators på Radiumhemmet och fyra på Södersjukhuset.
- Hälften av alla cancerpatienter i Sverige får strålbehandling.
- Strålbehandling står för 30 procent av alla botade cancerfall i Sverige. Kirurgi står för 60 procent och kemoterapi för 10 procent.



Totalt har hela kliniken närmare 700 anställda.

Kliniken är en av Europas största och mest forskningsaktiva cancerkliniker. Årligen handläggs cirka 200 000 patientkontakter. Till kliniken är 29 professorer vid Karolinska institutet knutna. Kliniken omsätter årligen en budget på drygt 900 miljoner kronor.

5 500 STRÅLBEHANDLAS VARJE ÅR

För detta reportage gjordes intervjuerna på Radiumhemmet. Med ett upptagningsområde som omfattar cirka 2 miljoner människor är aktiviteten självklart extremt hög och intervjuerna fick förlägg-

gas efter ordinarie arbetstid. Även så dags på dagen var det fullt i de flesta konferensrum, men efter en god stunds vindlande promenader och trappbestigningar hann självaste Jerzy Einhornrummet bli ledigt. Förutom ett porträtt av Einhorn fylls väggarna av olika memorabilia från Radiumhemmets 100-åriga historia, bland annat reklam för radioaktivt vatten.

Mitt i all historia sitter en alldeles nybliven medicinskt ansvarig för strålbehandlingen och berättar om verksamheten. Björn Zackrisson tillträdde posten i april i år. Han kom närmast från Umeå.

”Kliniken är en av Europas största och mest forskningsaktiva cancerkliniker. Årligen handläggs cirka 200 000 patientkontakter.”



– Jag trivdes utmärkt i Umeå men det kändes att det var dags att pröva något nytt. Onkologiska kliniken vid Karolinska universitetssjukhuset var en lockande utmaning med alla sina resurser. Det är onekligen ett stort centrum för cancervård och har inflytande på utvecklingen av vården.

Han framhåller nationella och internationella samarbeten som nyckeln till framgång.

Strålbehandlingarna inom kliniken sker på Södersjukhuset och på Radiumhemmet. En del behandlingar sker bara på Radiumhemmet, som viss brachyterapi, stereotaktisk strålning och behandling av cancer hos barn. Behandlingar av analcancer sker enbart på Södersjukhuset.

Av klinikkens strålbehandlingar sker två tredjedelar på Radiumhemmet. Totalt strålbehandlas cirka 5 500 patienter varje år. Inom ett par år kommer kliniken att ha åtta moderna linjära accelerators på Radiumhemmet och fyra stycken på Södersjukhuset.

– Det finns inget uttalat önskemål att kliniken här på Radiumhemmet skall stå för en särskilt avancerad cancervård jämfört med andra. Det finns flera likvärdigt avancerade kliniker på flera platser, här i Stockholm och i övriga landet, svarar Björn Zackrisson på en direkt fråga.

– Vid sammanslagningen fanns det naturligtvis olika kulturer vid klinikerna och det pågår fortfarande ett arbete för att sammanföra dem till enhetlighet i metoder, principer och behandlingar. I stort sett har det uppnåtts, men litet finns kvar att göra.

Björn Zackrisson utför en del av sina arbetsuppgifter på Södersjukhuset. Kan han redan efter så kort tid på sin post göra en sammanfattning av sina upplevelser?

– Här finns många yrkesskickliga inom alla kategorier och imponerande resurser. Här arbetar man med mycket tydliga mål.

Samtidigt nämner han att det tidvis under senare år varit en del turbulenser inom organisationen på onkologiska kliniken.

– Med en tid av lugn tror jag att vi kan nå mycket långt framöver. Vi kommer ännu mer än i dag att vara en drivande kraft inom utvecklingen av strålbehandling. Det är positivt både för personalen och patienterna.





Björn Zackrisson

Inom cancervården är läkemedelsbehandling den dyraste formen. Kostnaden för strålning och kirurgi är ungefär densamma. I dagsläget ökar antalet strålbehandlingar jämfört med antalet kirurgiska ingrepp. Finns det någon "konkurrens" mellan de två behandlingsformerna?

– Visst finns det en sorts konkurrens mellan olika behandlingsformer. Särskilt när det gäller prostatacancer diskuteras i enskilda fall för och emot kirurgi respektive strålning.

Det som öppnar för diskussionerna är att det saknas jämförande studier. Det finns inget facit för vad som är bäst i en viss situation.

– Jag tycker därför att det är viktigt att patienterna får en så allsidig information som möjligt så att de enligt lagens intention ges chansen att själva påverka valet av behandling. Det är självklart inte lätt men det känns ändå rätt att patienterna får möjligheten.

"Ett hem för strålforskningen. Ett hem som inte längre rymmer under ett tak men som i alla sina delar fortfarande är till för 'kräftsjukas hjälp och värn'".

MÖJLIGT UPPTÄCKA SMA TUMÖRER

Inom strålbehandling är det framför allt den datorstödda bildbehandlingen som driver utvecklingen framåt. Det handlar främst om datortomografi, PET-kameror och magnetröntgen (MR). Den senaste tekniken gör det i dag möjligt att upptäcka och behandla mycket små tumörer. För många patienter innebär det att man kan leva ett normalt liv och att cancer i vissa fall kan behandlas som en kronisk sjukdom som man kan leva ett fullt liv med.

– Ännu på 80-talet var det ju så att man fick klämma på vissa tumörer för att lokalisera dem och sedan bestråla ett ganska stort område, berättar Björn Zackrisson. Visst kunde det gå bra också, men dagens teknik ger ju helt andra förutsättningar. Vi kan dels avgränsa strålområdet bättre och dels upptäcka tumörområden som vi tidigare inte såg.

Strålbehandlingarna kan i dag anpassas mer och mer för varje enskilt fall. Björn

Vad är brachyterapi?

Brachytekniken innebär att nålar eller katetrar förs in i tumören som bestrålas mer precist, stråldosen kan göras kraftigare men biverkningarna blir färre.

Brachyterapiens historia börjar redan med Marie och Pierre Curie, som upptäckte naturligt radioaktiva ämnen och fick Nobelpriset 1903. De började lägga radium direkt på tumörer, alltså på kort avstånd. Att hantera radioaktivt material öppet fortsatte man med världen över fram till 1950-talet. Ett allvarligt problem var strålskador på sjukvårdspersonalen. Utvecklingen har sedan tagit olika språng och på 90-talet kom maskiner som fjärrstyrt leder in miniaturiserade strålkällor med en diameter på en millimeter i patienten.

Att den mer precisa traditionella strålningen, som ger fler biverkningar, fortfarande används beror på att det ibland är önskvärt att även bestråla områden omkring tumören för att stävja spridning av cancer.

För brachytekniken brukar anges tre stora fördelar: hög behandlingseffekt, färre biverkningar och hög kostnadseffektivitet.

Zackrisson menar att de bildgivande medierna har potential att ytterligare utveckla precisionen inom strålbehandling.

– Vi har exempelvis inlett ett samarbete med en röntgendiagnostiker som finns här viss tid varje dag för att hjälpa oss.

Inom strålbehandling pågår en hel del forskning inom det stereotaktiska området.

– Vi ser gärna en ökning av antalet forskningsprojekt som vi kan ingå i. Bland annat hoppas vi komma igång med projekt inom den bildbaserade prognostiken.

Björn Zackrisson är själv involverad i klinisk forskning rörande cancer i huvud och hals. Onkologiska kliniken vid Karolinska är ett av flera center i Sverige som deltar.

– Vi tittar bland annat på om det är bäst att ge strålbehandling före eller efter operation, vilket inte tidigare studerats.

Inte alla forskningsprojekt utvecklar nya behandlingar. Resultatet kan också bli att vissa behandlingar utträngs. Björn Zackrisson nämner en studie för några år sedan inom huvud/hals-cancer där man konstaterade att metoden med kortare strålbehandlingar inte medförde några kurativa fördelar samtidigt som den åstadkom ökade biverkningar.

Ett viktigt forskningsområde är just att minimera biverkningarna av behandlingar.

– Många biverkningar går inte att undvika, men man kan sträva efter att minska dem så mycket som möjligt.

AVANCERAD STRÅLKIRURGI

En av dem på strålbehandlingsavdelningen som varje dag hanterar de allmer avancerade apparaterna och teknikerna är specialistläkaren Michael Gubanski. Han utexaminerades 1999 och kom till onkologiska kliniken 2002.



Större delen av sin tid arbetar han vid Södersjukhuset.

– Jag jobbade med cancersjukdomar under min allmäntjänstgöring och strålbehandling fångade tidigt mitt intresse. Det är en tilltalande kombination av medicin, teknik och existensiella frågor. Ena stunden utför jag andragradsekvationer och nästa sitter jag i samtal med en patient om livsavgörande frågor.

På Radiumhemmet ligger man långt framme inom så kallad extrakraniell stereotaktisk strålbehandling, en teknik man var med att utveckla på 90-talet. Extrakraniell kallas den eftersom den bygger på traditionella behandlingar av bland annat hjärntumörer. Ordet stereo kommer av de tidiga tvådimensionella bilder som användes. En kort beskrivning av stereotaktisk strålbehandling är att det handlar om extra stor precision med höga doser på ett mycket litet tumörområde.

– I dag är vi framme vid de avancerade linjära partikelacceleratorerna, berättar Michael Gubanski. I princip skulle man kunna kalla det för strålkirurgi.

– En viktig del i behandlingen är det vi kallar matchning, eller IGRT, det vill säga att tumören ligger exakt där vi har planerat att rikta strålningen.

Ett av de tidiga hjälpmedlen för precisionsbehandling var en slags låda med koordinatsystem som utvecklades på Radiumhemmet. Den används fortfarande i viss utsträckning, även internationellt. Den gör det möjligt att noggrant positionera patienten och att hålla det aktuella kroppsorganet på plats.

I de nyare metoderna skapar man med hjälp av magnetröntgen en tredimensionell bild av patienten medan denne ligger fixerad. Med laserstrålar görs mycket små punktmarkeringar på huden som sedan används för att rikta strålningen.

– Vi kan återskapa exakt rätt kroppsposition i behandlingsrummet varje gång, med bara några millimeters felmarginal.

I den allra senaste tekniken för matchning utnyttjas röntgen- och datortomografibilder regelbundet så att kroppen kan justeras med ännu mindre felmarginaler.



Vectibix® (panitumumab)

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

Målstyrd effekt
100% Human monoklonal antikropp
Eftersom
Varje dag är värdefull

* **Vectibix® (panitumumab) R_x**

Indikation: Vectibix är indicerat som monoterapi vid behandling av patienter med EGFR-uttryckande metastaserande kolorektal cancer med icke-muterad (vildtyp) KRAS efter behandlingssvikt med kemoterapiregimer innehållande fluoropyrimidin, oxaliplatin och irinotekan. Koncentrat till infusionsvätska, lösning 20 mg/ml. Injektionsflaska. Datum för översyn av produktresumén: 04/2010.

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

AMGEN
Oncology

GULDKORN I KROPPEN

En annan ny teknik inom IGRT (image guided radiotherapy) innebär att man i tumören placerar tre guld-korn, eller guldtrådar, vid strålningsstället. De fungerar som markörer som sedan syns tydligt vid röntgen och gör att man i samband med behandling kan träffa målet nästan på millimetern rätt. Det aktuella organet kan flyttas ur sitt normala läge i kroppen av olika orsaker, men guld-kornen markerar exakt var den ligger för tillfället.

"Inom strålbehandling är det framför allt den datorstödda bildbehandlingen som driver utvecklingen framåt."

– Felmarginalerna har minskat ner till endast några millimeter. Guld används för att det syns bra och tolereras väl av kroppen.

– Ju mer precist vi kan bestråla själva tumören desto mindre skada blir det på omkringliggande vävnad.

Michael Gubanski berättar att den beskrivna tekniken numera finns på alla större cancerkliniker i landet. Men Radiumhemmet har varit bland de ledande i en hel del av utvecklingsarbetet.

– Den stereotaktiska behandlingen blir alltmer en standardbehandling världen över. Det gäller dels vissa typer av lungcancer, dels metastaser i exempelvis levern.

Finns det någon anledning att inte använda den moderna stereotaktiska strålbehandlingen?

– Ja, svarar Michael Gubanski. Det finns behandlingstillfällen då man med de höga doserna riskerar att slå ut för mycket normal vävnad eller behöver stråla områden i närheten av alltför känsliga organ.

Han nämner behandling av tumörer där man vet att det ligger enskilda cancer-celler i vävnaden utanför den på röntgen-bilden synliga tumören.

– Vid stereotaktisk strålning av exempelvis tjocktarmen skulle man åstadkomma ett stort hål i tarmen.

Förutom strålbehandlingar utifrån kroppen, extern strålning, arbetar man på Radiumhemmet med brachyterapi. Brachy kommer av det grekiska ordet för "kort" och innebär här att man bestrålar inifrån kroppen, på mycket kort avstånd från tumören (se separat artikel).

Brachyterapi används oftast vid prostatacancer. Men även på gynekologiska tumörer och på ytligt sittande tumörer på huvud och hals.

– Det handlar om att via katetrar eller nålar skjuta in radioaktiva isotoper

som hålls på plats vid tumören och gör sin verkan just där och ingen annanstans, förklarar Michael Gubanski.

En variant av brachy kallas för "seeds" (frön). Ett pärlband av isotoper förs in i prostatan och lämnas kvar där. Seeds används främst på lågriskpatienter.

En ny utveckling inom brachyterapi rör gallvägstumörer. Hittills har man på Sveriges första brachy-klinik, vid onkologen på Örebro universitetssjukhus, använt brachytekniken vid palliativ vård av patienter med gallvägscancer.

– Nu börjar vi även använda brachyterapi i kurativt syfte, berättar Michael Gubanski. Patienterna brukar vara unga och överlevnaden låg tidigare på cirka nio till elva månader. Med den nya behandlingen överlever 80 procent i minst fem år.

STRÅLNING ÄVEN PALLIATIVT

Strålning kan också ges i palliativ vård. Eftersom patienten har kort förväntad överlevnad kan strålning ges mer generöst för att komma åt så många symtom som möjligt. Strålning ges för smärtlindring, bromsad tumörtillväxt och förbättrad benstruktur.

I vissa palliativa strålbehandlingar kan man ta ökade risker för att uppnå önskat lindrande resultat. Det gäller till exempel strålning av metastaser i rygg-

märgen. I vanlig kurativ behandling ger man ogärna höga stråldoser i ryggmärgen på grund av risken för förlamning.

– Men i palliativ vård riskerar patienten att få förlamning ändå eftersom metastaserna trycker på ryggmärgen. En ökad risk vid strålningen kan alltså motiveras, säger Michael Gubanski.

Han sammanfattar läget för strålbehandling som att den fått en renässans.

– Strålbehandling används vid allt fler diagnoser. Flera studier pågår vid Radiumhemmet där man provar nya användningsområden. Cancer i bukspottkörteln har traditionellt behandlats bara med kirurgi. I de fall där kirurgi initialt inte kan användas prövar man nu att bestråla tumören och gör den därmed operabel. Vid magsäckscancer har det visat sig att strålning efter operation kan ge färre återfall och man studerar nu detta.

– Trenden är att man går ifrån kirurgi som enda behandling och i stället optimerar varje patientbehandling med en komplex blandning av metoder.

Det är inte bara de högteknologiska apparaterna som utvecklas inom strålbehandlingen. På onkologiska kliniken vid Karolinska har man arbetat med att förbättra tillgängligheten för patienterna och öka deras delaktighet i vården. En del av det arbetet är införandet av drop in för strålbehandling.

– Patienterna kan själva välja tidpunkt och komma oplanerat för behandling, berättar chefssjuksköterskan Annika Olsson. Men just nu har vi så många patienter att drop in fungerar något sämre. Vi ser över om det går att hitta modeller i systemet för att fördela patienterna jämnare över dagen så att de slipper långa väntetider.

Annika Olsson har varit tre år på onkologen vid Karolinska, först på brachyterapiavdelningen och i dag inom den externa strålbehandlingen på Södersjukhuset.

– Jag har jobbat inom cancervården nästan hela mitt arbetsliv som sjuksköterska och trivs inom den verksamheten.

Därför vill hon gärna framhålla den patientfokuserade vården.

– Vården ska vara säker och evidensbaserad, ges i rätt tid, vara jämlik och effektiv, slår hon fast.

STÄNDIGT KVALITETSARBETE

Inom strålbehandlingen arbetar 115 sjuksköterskor och undersköterskor, inklusive chefssjuksköterskor, områdeschef och utbildnings- och utvecklingssjuksköterskor.

– Vi arbetar också nära andra yrkesgrupper som är viktiga för att vården skall fungera, det är fysiker, ingenjörer och läkare och tillsammans är vi cirka 150 medarbetare.

– Patienter och anhöriga berömmar ofta vår personal för deras fina bemötande. Alla vill ge patienterna så bra behandling och service som möjligt. Medarbetarna är lyhörda för både patienter och närstående och försöker ge inflytande över vårdprocessen så långt det är möjligt.

Kvalitetsarbetet pågår ständigt.

– Jag har genom utbildnings- och utvecklingssjuksköterskorna hjälp i förbättringsarbetet. Det kan handla om rutiner som ska införas, undersökningar om patientnöjdhet, eller att jobba med avvikelser som sker på avdelningen för att hitta bättre rutiner.

Annika Olsson har tidigare arbetat i Sundsvall på strålbehandlingen och innan dess i Göteborg.

– Visst kan det vara litet mer tungrott i en större organisation som här, samtidigt som det är roligt att arbeta på en större klinik där mycket forskning och utveckling bedrivs.

Hon talar sig varm för den goda omvårdnad som personalen ger. Allt från att ge lugnande informationer och hjälp

till rökavvänjning, till att motivera patienterna till fortsatta behandlingar.

– När jag började som sjuksköterska fanns inte omvårdnad som ett akademiskt ämne. I dag har vi professorer i omvårdnad.

Annika Olsson är en av många som känner stolthet att arbeta där cancervården i Sverige en gång började för 100 år sedan.

– Jag har alltid tänkt att det vore roligt att få jobba inom Radiumhemmet, och nu får jag göra det.

Ett hem för strålforskningen. Ett hem som inte längre rymms under ett tak men som i alla sina delar fortfarande är till för "kräftsjukas hjälp och värn".



ERBITUX®
CETUXIMAB
Blocks EGFR – opens new options

A new era in therapy for mCRC

ERBITUX prolong survival in 1st line – KRAS wild type

Merck Serono Oncology | *Combination is key™*

ERBITUX® (cetuximab) (L01XC06) Rx, EF är en monoklonal antikropp mot EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor). Produktresumé uppdaterad juli 2009.

Indikation: Erbitux är indicerat för behandling av patienter med epidermal tillväxtfaktor (EGFR)-uttryckande, KRAS vildtyp metastaserande kolorektalcancer i kombination med kemoterapi, som monoterapi till patienter som inte svarat på oxaliplatin- och irinotekanbaserad terapi och som är intoleranta mot irinotekan. Erbitux är indicerat för behandling av patienter med skivepitelcancer i huvud och hals i kombination med strålbehandling för lokalt avancerad sjukdom, i kombination med platinabaserad kemoterapi för recidiverande och/eller metastaserande sjukdom.

Beredningsform och förpackningar: Erbitux 5 mg/ml infusionsvätska, lösning. En ml infusionsvätska, lösning innehåller 5 mg cetuximab. En injektionsflaska innehåller 20 ml (100 mg) eller 100 ml (500 mg) cetuximab. **Dosering:** Erbitux ges en gång per vecka vid alla indikationer. Den första dosen är 400 mg cetuximab per m² kroppsyta. Samtliga påföljande veckodoser är 250 mg/m².

Varningar och försiktighet: Före den första infusionen måste patienten premedicineras med ett antihistamin och en kortikosteroid. Denna premedicinering rekommenderas före alla påföljande infusioner. E. 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

SEON00111001

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

MERCK
SERONO



Radiumhemmets historia i korthet

Radiumhemmet grundades 1910 som ett privat litet sjukhem nära Serafimerlasaretet med 10 vårdplatser. Här fick patienterna behandling med de nya behandlingsmetoderna röntgen- och radiumbehandling vid tumörsjukdomar. Fram till slutet av 1800-talet hade kirurgi varit den enda behandlingsformen.

Radiumhemmet skapades efter ett initiativ av drottning Victoria som var ivrig att få de nya tumörbehandlingarna till Sverige.

Röntgenstrålarna upptäcktes 1895 och togs genast i medicinskt bruk precis som radium något år senare. Den medicinska specialiteten radioterapi utvecklades snabbt.

Efter att ha legat på Fjällgatan på söder under 20 år flyttade Radiumhemmet 1937 in på det nya sjukhusområdet och blev en del av Karolinska sjukhuset. Det nybyggda klinikhuset fick namnet Konung Gustaf V:s Jubileumsklinik, eftersom pengarna kommit från riksinsamlingen till kungens 70-årsdag 1928. Kungen valde själv ändamål.

På 1970-talet omvandlades de så kallade radioterapeutiska klinikerna i Sverige till onkologiska kliniker med ansvar för all icke-kirurgisk cancerterapi. Sedan 1982 drivs sjukhuset av Stockholms läns landsting.

Namnet Radiumhemmet – efter grundämnet radium som Marie Curie renframställt – antyder att man ville skapa en så hemlik miljö som möjligt för patienterna som till en början kom från hela landet.

TEXT: JAN-OLOF SMEDBERG, SMEDBERGS SKRIFVERI
FOTO: PETER NORDAHL



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



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

SPRYCEL
dasatinib

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

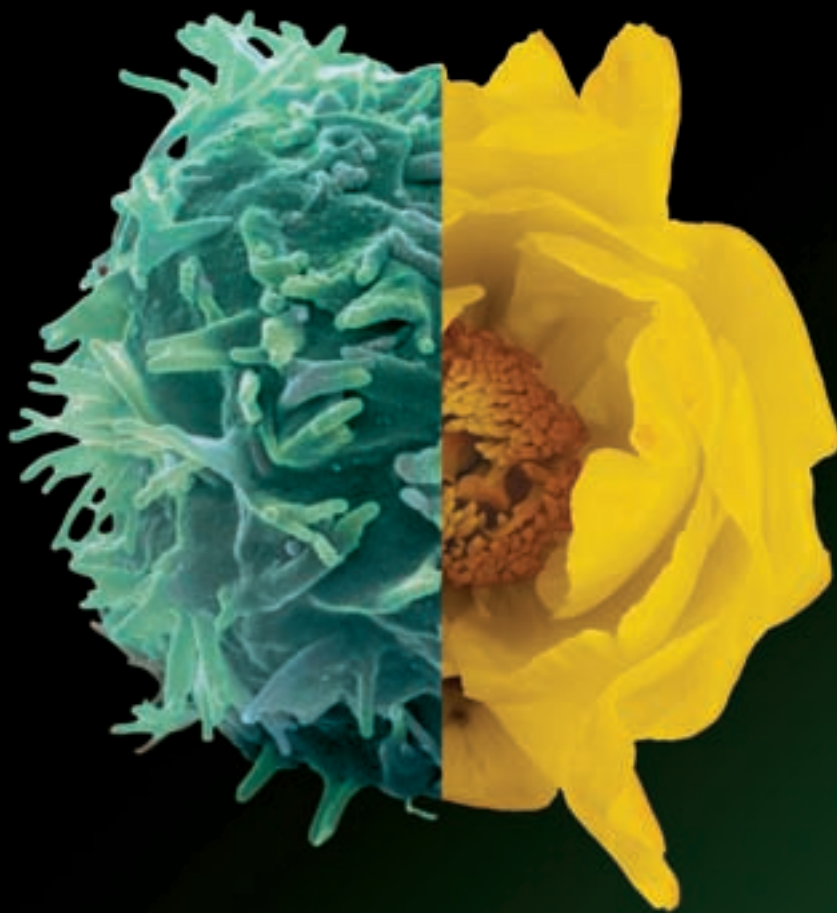
Sprycel® (dasatinib) Proteinkinashämmare, ATC-kod L01XE06.

Indikationer: 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. Varningar/försiktighet: Behandling ska inledas av läkare med erfarenhet av att diagnostisera och behandla patienter med leukemi. Dosminskning kan behövas i vissa fall av påverkan på blodbildningen eller vid svår vätskeretention. Sprycel kan interagera med läkemedel som metaboliseras av CYP3A4. Styrkor och förpackningar: 20 mg, 50 mg och 70 mg: 60 filmdragerade tabletter/förp. 100 mg: 30 filmdragerade tabletter/förp. Ytterligare information: Sprycel är receptbelagt och förmånsberättigat. För fullständig information och pris, se www.fass.se. Texten är baserad på produktresumé: 5 maj 2010
Bristol-Myers Squibb, Box 15200, 167 15 Bromma, Tel. 08-704 71 00



Bristol-Myers Squibb

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



Ett nytt alternativ vid
första linjens behandling
av metastaserande
HR+/ErbB2+
bröstcancer.

Tyverb[®]
lapatinib

Att blockera signalvägar på insidan,
ger hopp om livet på utsidan.

Tyverb (lapatinib) Rx, EF, L01XE07

Indikation: Tyverb är indicerat för behandling av patienter med bröstcancer vars tumörer överuttrycker HER2 (ErbB2):
- i kombination med capecitabin för patienter med avancerad eller metastaserad sjukdom som progredierat efter tidigare behandling vilken måste ha omfattat antracyklin och taxan och behandling med trastuzumab vid metastaserad sjukdom.
- i kombination med en aromatashämmare för postmenopausala kvinnor med hormonreceptorpositiv metastatisk sjukdom som för tillfället inte är avsedd att behandlas med kemoterapi. Patienterna i registreringsstudien hade inte tidigare behandlats med trastuzumab eller en aromatashämmare.

Dosering av kombinationen Tyverb/capecitabin: Tyverb 1250 mg dagligen (5 tabletter) en gång dagligen.

Dosering av kombinationen Tyverb/aromatashämmare: Tyverb 1500 mg (6 tabletter) en gång dagligen.

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

Juni 2010. För fullständig information om varningar och föreskrifter se: www.fass.se

Referens: Tyverb produktresumé.

SMÅCELLIG LUNCANCER I SKUGGAN AV MODERN TERAPI

Referenser

1. Shepherd FA, Laskey J, Evans WK, Goss PE, Johansen E, Khamsi F. Cushing's syndrome associated with ectopic corticotropin production and small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1992;10:21-7.
2. Shepherd FA, Crowley J, Van Houtte P, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer lung cancer staging project: proposals regarding the clinical staging of small cell lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the tumor, node, metastasis classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007;2:1067-77.
3. Lucchi M, Mussi A, Chella A, et al. Surgery in the management of small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997;12:689-93.
4. Green RA, Humphrey E, Close H, Patno ME. Alkylating agents in bronchogenic carcinoma. *Am J Med* 1969;46:516-25.
5. Hansen HH, Dombernowsky P, Hansen M, Hirsch F. Chemotherapy of advanced small-cell anaplastic carcinoma. Superiority of a four-drug combination to a three-drug combination. *Ann Intern Med* 1978;89:177-81.
6. Sierocki JS, Hilaris BS, Hopfan S, et al. cis-Dichlorodiammineplatinum (II) and VP-16-213: an active induction regimen for small cell carcinoma of the lung. *Cancer Treat Rep* 1979;63:1593-7.
7. Sundstrom S, Bremnes RM, Kaasa 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;20:4665-72.
8. Smith IE, Evans BD. Carboplatin (JM8) as a single agent and in combination in the treatment of small cell lung cancer. *Cancer Treat Rev* 1985;12 Suppl A:73-5.
9. Hotta K, Matsuo K, Ueoka H, Kiura K, Tabata M, Tanimoto M. Meta-analysis of randomized clinical trials comparing Cisplatin to Carboplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:3852-9.
10. Lassen U, Kristjansen PE, Osterlind K, 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;7:365-71.
11. Skarlos DV, Samantas E, Kosmidis P, 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;5:601-7.
12. Socinski MA, Weissman C, Hart LL, et al. Randomized phase II trial of pemetrexed combined with either cisplatin or carboplatin in untreated extensive-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:4840-7.
13. Okamoto H, Watanabe K, Kunikane H, et al. Randomised phase III trial of carboplatin plus etoposide vs split doses of cisplatin plus etoposide in elderly or poor-risk patients with extensive disease small-cell lung cancer: JCOG 9702. *Br J Cancer* 2007;97:162-9.
14. Noguchi T, Mochizuki H, Yamazaki M, et al. A retrospective analysis of clinical outcomes of patients older than or equal to 80 years with small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*;5:1081-7.
15. de Jongh CA, Wade JC, Finley RS, et al. Trimethoprim/sulfamethoxazole versus placebo: a double-blind comparison of infection prophylaxis in patients with small cell carcinoma of the lung. *J Clin Oncol* 1983;1:302-7.
16. Tjan-Heijnen VC, Postmus PE, Ardizzoni A, et al. Reduction of chemotherapy-induced febrile leucopenia by prophylactic use of ciprofloxacin and roxithromycin in small-cell lung cancer patients: an EORTC double-blind placebo-controlled phase III study. *Ann Oncol* 2001;12:1359-68.
17. Cullen M, Steven N, Billingham L, et al. Antibacterial prophylaxis after chemotherapy for solid tumors and lymphomas. *N Engl J Med* 2005;353:988-98.
18. Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC, et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992;327:1618-24.
19. Warde P, Payne D. Does thoracic irradiation improve survival and local control in limited-stage small-cell carcinoma of the lung? A meta-analysis. *J Clin Oncol* 1992;10:890-5.
20. Fried DB, Morris DE, Poole C, et al. Systematic review evaluating the timing of thoracic radiation therapy in combined modality therapy for limited-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:4837-45.

21. De Ruyscher D, Pijls-Johannesma M, Vansteenkiste J, Kester A, Rutten I, Lambin P. Systematic review and meta-analysis of randomised, controlled trials of the timing of chest radiotherapy in patients with limited-stage, small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2006;17:543-52.
22. De Ruyscher D, Pijls-Johannesma M, Bentzen SM, et al. Time between the first day of chemotherapy and the last day of chest radiation is the most important predictor of survival in limited-disease small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:1057-63.
23. Turrisi AT, 3rd, Kim K, Blum R, et al. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N Engl J Med* 1999;340:265-71.
24. Jeremic B, Shibamoto Y, Nikolic N, et al. Role of radiation therapy in the combined-modality treatment of patients with extensive disease small-cell lung cancer: A randomized study. *J Clin Oncol* 1999;17:2092-9.
25. Hansen HH. Should initial treatment of small cell carcinoma include systemic chemotherapy and brain irradiation? *Cancer Chemother Rep* 3 1973;4:239-41.
26. Auperin A, Arriagada R, Pignon JP, 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;341:476-84.
27. Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G, et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2007;357:664-72.
28. Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M, et al. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002;346:85-91.
29. Hermes A, Bergman B, Bremnes R, 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;26:4261-7.
30. Hanna N, Bunn PA, Jr., Langer C, 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;24:2038-43.
31. Schmittel A, Keilholz U. Should irinotecan or etoposide be used in combination with carboplatin for small cell lung cancer? *Nat Clin Pract Oncol* 2009;6:134-5.
32. Lara PN, Jr., Natale R, Crowley J, et al. Phase III trial of irinotecan/cisplatin compared with etoposide/cisplatin in extensive-stage small-cell lung cancer: clinical and pharmacogenomic results from SWOG S0124. *J Clin Oncol* 2009;27:2530-5.
33. von Pawel J, Schiller JH, Shepherd FA, et al. Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:658-67.
34. Eckardt JR, von Pawel J, Pujol JL, et al. Phase III study of oral compared with intravenous topotecan as second-line therapy in small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:2086-92.
35. O'Brien ME, Ciuleanu TE, Tsekov H, et al. Phase III trial comparing supportive care alone with supportive care with oral topotecan in patients with relapsed small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:5441-7.
36. Postmus PE, Berendsen HH, van Zandwijk N, Splinter TA, Burghouts JT, Bakker W. Retreatment with the induction regimen in small cell lung cancer relapsing after an initial response to short term chemotherapy. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1987;23:1409-11.
37. Giaccone G, Ferrati P, Donadio M, Testore F, Calciati A. Reinduction chemotherapy in small cell lung cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1987;23:1697-9.
38. Vincent M, Evans B, Smith I. First-line chemotherapy rechallenge after relapse in small cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1988;21:45-8.
39. Froeschl S, Nicholas G, Gallant V, Laurie SA. Outcomes of second-line chemotherapy in patients with relapsed extensive small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2008;3:163-9.
40. Yana T, Negoro S, Takada M, et al. Phase II study of amrubicin in previously untreated patients with extensive-disease small cell lung cancer: West Japan Thoracic Oncology Group (WJTOG) study. *Invest New Drugs* 2007;25:253-8.
41. Kobayashi M, Matsui K, Iwamoto Y, et al. Phase II study of sequential triplet chemotherapy, irinotecan and cisplatin followed by amrubicin, in patients with extensive-stage small cell lung cancer: West Japan Thoracic Oncology Group Study 0301. *J Thorac Oncol*;5:1075-80.
42. Ettinger DS, Jotte R, Lorigan P, et al. Phase II study of amrubicin as second-line therapy in patients with platinum-refractory small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*;28:2598-603.
43. Onoda S, Masuda N, Seto T, et al. Phase II trial of amrubicin for treatment of refractory or relapsed small-cell lung cancer: Thoracic Oncology Research Group Study 0301. *J Clin Oncol* 2006;24:5448-53.
44. Lebeau B, Chastang C, Brechot JM, et al. Subcutaneous heparin treatment increases survival in small cell lung cancer. "Petites Cellules" Group. *Cancer* 1994;74:38-45.
45. Altinbas M, Coskun HS, Er O, et al. A randomized clinical trial of combination chemotherapy with and without low-molecular-weight heparin in small cell lung cancer. *J Thromb Haemost* 2004;2:1266-71.

NK-CELLSTERAPI MOT CANCER PÅ VÄG

Referenser

1. Kiessling R, Klein E, Pross H, Wigzell H. "Natural" killer cells in the mouse. II. Cytotoxic cells with specificity for mouse Moloney leukemia cells. Characteristics of the killer cell. *Eur J Immunol.* 1975;5(2):117-121.
2. Kärre K, Ljunggren HG, Piontek G, Kiessling R. Selective rejection of H-2-deficient lymphoma variants suggests alternative immune defence strategy. *Nature.* 1986;319(6055):675-678.
3. Lanier LL. NK cell recognition. *Annu Rev Immunol.* 2005;23:225-274.
4. Bryceson YT, March ME, Ljunggren HG, Long EO. Activation, coactivation, and costimulation of resting human natural killer cells. *Immunol Rev.* 2006;214:73-91.
5. Carlsten M, Baumann BC, Simonsson M, Jädersten M, Forsblom AM, Hammarstedt C, Bryceson YT, Ljunggren HG, Hellström-Lindberg E, Malmberg KJ. Reduced DNAM-1 expression on bone marrow NK cells associated with impaired killing of CD34(+) blasts in myelodysplastic syndrome. *Leukemia.* 2010.
6. Carlsten M, Björkström NK, Norell H, Bryceson Y, van Hall T, Baumann BC, Hanson M, Schedvins K, Kiessling R, Ljunggren HG, Malmberg KJ. DNAX accessory molecule-1 mediated recognition of freshly isolated ovarian carcinoma by resting natural killer cells. *Cancer Res.* 2007;67(3):1317-1325.
7. Ruggeri L, Capanni M, Urbani E, Perruccio K, Shlomchik WD, Tosti A, Posati S, Rogaia D, Frasson F, Aversa F, Martelli MF, Velardi A. Effectiveness of donor natural killer cell alloreactivity in mismatched hematopoietic transplants. *Science.* 2002;295(5562):2097-2100.
8. Andersson S, Fauriat C, Malmberg JA, Ljunggren HG, Malmberg KJ. KIR acquisition probabilities are independent of self-HLA class I ligands and increase with cellular KIR expression. *Blood.* 2009.
9. Björklund AT, Schaffer M, Fauriat C, Ringden O, Remberger M, Hammarstedt C, Barrett AJ, Ljungman P, Ljunggren HG, Malmberg KJ. NK cells expressing inhibitory KIR for non-self ligands remain tolerant in HLA-matched sibling stem cell transplantation. *Blood.* 2010.
10. Björkström NK, Riese P, Heuts F, Andersson S, Fauriat C, Ivarsson MA, Björklund AT, Flodström-Tullberg M, Michaelsson J, Rottenberg ME, Guzman CA, Ljunggren HG, Malmberg KJ. Expression patterns of NK-G2A, KIR, and CD57 define a process of CD56dim NK cell differentiation uncoupled from NK cell education. *Blood.* 2010.
11. Höglund P, Brodin P. Current perspectives of natural killer cell education by MHC class I molecules. *Nat Rev Immunol.* 2010.
12. Ljunggren HG, Malmberg KJ. Prospects for the use of NK cells in immunotherapy of human cancer. *Nat Rev Immunol.* 2007;7(5):329-339.
13. Miller JS, Soignier Y, Panoskaltsis-Mortari A, McNearney SA, Yun GH, Fautsch SK, McKenna D, Le C, Defor TE, Burns LJ, Orchard PJ, Blazar BR, Wagner JE, Slungaard A, Weisdorf DJ, Okazaki IJ, McGlave PB. Successful adoptive transfer and in vivo expansion of human haploidentical NK cells in patients with cancer. *Blood.* 2005;105(8):3051-3057.
14. Rubnitz JE, Inaba H, Ribeiro RC, Pounds S, Rooney B, Bell T, Pui CH, Leung W. NKAML: a pilot study to determine the safety and feasibility of haploidentical natural killer cell transplantation in childhood acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol.* 2010;28(6):955-959.
15. Lundqvist A, Abrams SI, Schrupp DS, Alvarez G, Suffredini D, Berg M, Childs R. Bortezomib and depsi-peptide sensitize tumors to tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand: a novel method to potentiate natural killer cell tumor cytotoxicity. *Cancer Res.* 2006;66(14):7317-7325.
16. Bachanova V, Burns LJ, McKenna DH, Curtsinger J, Panoskaltsis-Mortari A, Lindgren BR, Cooley S, Weisdorf D, Miller JS. Allogeneic natural killer cells for refractory lymphoma. *Cancer Immunol Immunother.* 2010;59(11):1739-1744.