

Onkologi ^{i sverige}

den oberoende
tidningen för
svensk cancervård



**Barncancer: Hjärntumörens
upphov avgör behandling**

Referat: EHA Amsterdam

**SweQA kvalitetssäkrar
bröstcancerdiagnostiken**

ASCO 2012 Nya läkemedel



Nu kan du lätta
patienternas börda
på ett helt nytt sätt.

Den första godkända JAK1/JAK2-hämmaren vid myelofibros

Myelofibros är en svårt handikappande sjukdom där splenomegali och en rad andra symtom försämrar patientens livskvalitet till en nivå som motsvarar den vid AML. Men nu kan du med hjälp av Jakavi lätta sjukdomsörden för den här utsatta gruppen. 97 % av de behandlade patienterna uppnådde en snabb och bestående reduktion av sin mjältvolym, i tillägg till en signifikant förbättring av övriga symtom^{1, 2} – vilket ökade livskvaliteten. Jakavi tolereras också väl och har en hanterbar säkerhetsprofil.¹⁻³ Lätta örden nu.

 **JAKAVI**TM
ruxolitinib

Jakavi (ruxolitinibfosfat) **Indikation:** Jakavi är avsett för behandling av sjukdomsrelaterad splenomegali eller symtom hos vuxna patienter med primär myelofibros (även kallat kronisk idiopatisk myelofibros), post-polycythaemia vera-myelofibros eller post-essentiell trombocytemi-myelofibros. **Dosering:** Rekommenderad startdos av Jakavi är 15 mg två gånger dagligen för patienter med ett trombocyttal på 100 till 200 (x 10⁹/l) och 20 mg två gånger dagligen för patienter med ett trombocyttal >200. Det finns begränsad mängd information som kan utgöra grund för rekommendation om startdos för patienter med trombocyttal mellan 50 och <100. Den högsta rekommenderade startdosen till dessa patienter är 5 mg två gånger dagligen och dosen bör titreras med försiktighet. **Kontraindikation:** Graviditet och amning. **Varningar och försiktighet:** Behandling med Jakavi kan orsaka hematologiska biverkningar, däribland trombocytopeni, anemi och neutropeni. En fullständig blodkroppsräkning, inklusive differentialräkning av vita blodkroppar, måste göras innan behandling med Jakavi påbörjas. Behandlingen ska avbrytas vid trombocyttal under 50 eller absoluta neutrofilital under 0,5. **Förpackning:** Burk om 60 tabletter i styrkorna 5, 15, och 20 mg. För pris, se www.fass.se. Produktresumén godkänd 2012-08-23. R, EF. ATC-kod L01XE18. För fullständig information se www.fass.se.

Referenser: 1. Harrison C et al. N Engl J Med. 2012;366(9):787-798. 2. Verstovsek S et al. N Engl J Med. 2012;366(9):799-807. 3. www.fass.se



Nya molekyler, nya vägar att bekämpa cancer

De närmaste åren kommer ett antal nya läkemedel mot olika cancersjukdomar att introduceras, vilket förhoppningsvis ger ännu fler patienter ett förlängt liv och botar fler.

Vid årets ASCO väckte exempelvis antikropps-konjugatet TDM-1 mot bröstcancer stor uppmärksamhet. Inom immunterapin finns nya fynd med PD- och PD-L1-antikroppar som aktiverar T-celler. Och det finns lovande resultat för melanom med en kombinationsbehandling med RAF- och MEK-hämmare. Det blir förstås en utmaning för budgetansvariga och kommer säkert att diskuteras både internt på landsting, de regionala cancercentrumen, klinker och i massmedierna.

På redaktionen för Onkologi i Sverige sitter vi mitt i nyhetsflödet, vilket är både intressant och lärorikt. Till redaktionen kommer många pressmeddelanden från både forskningsinstitutioner och företag om allt från nya grundforskningsrön, fas I-, fas II- och fas III-prövningar till tioårsuppföljningar och screeningstudier. Vi publicerar, som ni säkert redan vet, dessa nyheter på vår hemsida och vi ger ut ett nyhetsbrev som ni kan prenumerera på.

Stundtals är det inte helt lätt att sätta sig in i alla nya molekyler och deras verkningsmekanismer och jag misstänker att detsamma gäller för er som läser tidningen. Jag är därför glad för att i detta nummer bjuda på en artikel som särskilt behandlar de nya läkemedel som presenterades vid årets ASCO och som ger en bra översikt över vad som kommer.

I det här numret har vi även referat från Europeiska hematologikongressen och en presentation av ett antal forskare på Karolinska institutet och deras studier, och lite till.

Trevlig läsning!

Patrik Gustavsson
Chefredaktör

redaktionsråd



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



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



Mikael Johansson
Överläkare, Universitetslektor
Cancercentrum, Onkologi
Norrlands Universitets-
sjukhus



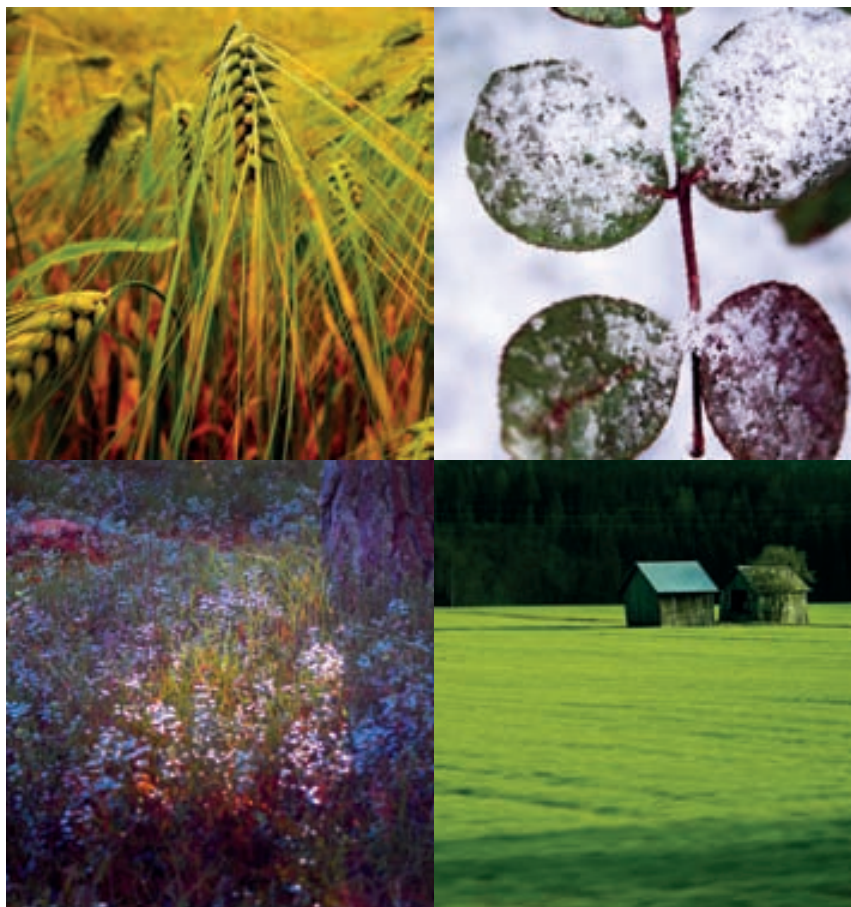
Elisabet Lidbrink
Överläkare
Radiumhemmet
Karolinska Universitets-
sjukhuset

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

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



Onkologi i Sverige är TS-kontrollerad
Upplaga 9200 exemplar



Många önskar att de inte sköt upp saker till morgondagen.

En del önskar att de kunde.

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

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

Avastin® (bevacizumab)

Indikationer: Som första linjens behandling av patienter med metastaserad:

Kolorektalcancer – Avastin i kombination med fluoropyrimidin-baserad kemoterapi.

Bröstcancer – Avastin i kombination med paklitaxel eller capecitabin.

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

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

Ovarialcancer – Avastin i kombination med karboplatin och paklitaxel.

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, neutropeni, hjärtsufficiens, blödning.

Kontraindikationer: Graviditet.

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

Produktresumé uppdaterad 30 augusti 2012. (L01XC07, Rx, EF).

AVASTIN®
bevacizumab
Leading angiogenesis
inhibition



72

80

40

34

20

30

Barncancer

Hjärttumörens upphov
avgör behandling

Fredrik Swartling

14

Bröstcancer

SweQA kvalitetssäkrar bröst-
cancerdiagnostiken

Hans Olsson, Dorthe Grabau och
Mårten Fernö

20

Kicki Wallersymposiet 20 år

Elisabet Lidbrink

78

Gallblåsecancer

Svårt att diagnostisera

Åke Andrén-Sandberg

28

Forskning ASCO 2012

Nya läkemedel: Konjugat
mellan antikropp och cellgift
årets höjdpunkt

Arne Östman

32

Forskning på KI:

Känsla av sammanhang
påverkar sjukas upplevelse
av livskvalitet

Eva Cederquist

64

Livsstilen och infektioner
viktiga faktorer bakom
cancerutveckling

Eva Cederquist

68

Myc – spindeln i nätet för
tumörcellers överlevnad

Eva Cederquist

70

Viktigt att finna prognostiska
markörer för mantelcells-
lymfom

Eva Cederquist

72

Proteinkomplex med avgörande
roll vid celledelningen

Eva Cederquist

74

Utvecklingen av cancer – en
evolutionär process

Eva Cederquist

76

Referat

EHA Amsterdam:

Livskvalitet i fokus

Anders Nystrand

38

Nya lovande substanser

Anders Nystrand

46

Behandling av järninlagring vid
talassemi och MDS

Anders Nystrand

54

Injektion påverkar livet

Anders Nystrand

60

Redaktörens rader

3

Redaktionsråd

4

Notiser

8

Pamorelin (triptorelin)

Vid behandling av avancerad prostatacancer



1 månad
3 månader
6 månader

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

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

05030/p/201202

Hematologiskt forskningsstipendium

För sjätte året i rad delar Roche AB i samarbete med Svensk förening för hematologi ut ett forskningsstipendium på 200 000 kronor. Forskningsstipendiet syftar till att stödja hematologisk klinisk forskning med särskild inriktning på lymfoproliferativa sjukdomar. Stipendiet är öppet att söka för forskningsinriktade läkare som befinner sig tidigt i sin forskningskarriär.

I år har stipendiekommittén beslutat tilldela två kliniska forskare del av stipendiet. Dessa är:



- Cecilie Blimark, specialistläkare hematologi, Sektionen för hematologi och koagulation, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg tilldelas 100 000 kronor för arbete med projektet Sjuklighet och dödlighet hos patienter med plasmacellssjukdomar, en retrospektiv epidemiologisk fall-kontrollerad studie baserad på svenska centrala register.



- Karin Rydström, ST-läkare, Onkologiska kliniken, Skånes universitetssjukhus, Lund tilldelas 100 000 kronor för arbete med projektet Plasmaproteomik med antikropsarray för att undersöka biomarkörer i plasma hos patienter med diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL) som behandlats i en prospektiv klinisk studie.

Stipendierna delades ut under Svensk förening för hematologis utbildningsdagar och tillika 50-års jubileum i Stockholm den 4 oktober. (Källa: Roche)

33 miljoner till nydanande cancerdiagnostik

I dag är det svårt att upptäcka cancer som börjat sprida sig via blodbanan och riskerar bilda metastaser. Men en ny, ultraljudsbaserad mikrochipteknik, akustofores, är under utveckling. Med den kan man upptäcka om prostatacancer-celler finns i ett blodprov och även detaljstudera cellers interaktion med läkemedel.

Nu får Thomas Laurell, professor i medicinska och kemiska mikrosensorer vid Lunds Tekniska Högskola, 33 miljoner kronor från Knut och Alice Wallenbergs stiftelse för att utveckla metoden.

Pengarna delar han med doktor David Ulmert och medicinprofessorerna David Erlinge och Hans Lilja vid Lunds universitet samt Henrik Bruus, professor i fysik vid Danmarks tekniska universitet.

Tillsammans kommer de att studera teknikens grundläggande fysik och utveckla akustofores i kliniska samarbeten inom kardiologi samt cancerdiagnostik och -terapi.

I ett första steg inom cancerprojektet siktar forskarna in sig på prostatacancer. På sikt kommer metoden också anpassas för andra cancerformer. (Källa: Lunds Universitet)



Första läkemedlet mot angiomyolipom

Närmare 80 procent av alla patienter med den sällsynta sjukdomen tuberös skleros complex, TSC, drabbas av njurtumörer, så kallade angiomyolipom.

TSC är en ärftlig och sällsynt sjukdom. I Sverige beräknas omkring 500 personer leva med den svåra formen av sjukdomen. En stor majoritet, uppemot 80 procent, av dessa patienter utvecklar njurtumörer, så kallade angiomyolipom. Tumörerna består av blodkärl, muskel- och fettvävnad och anses vara den viktigaste orsaken till sjuklighet och dödlighet vid tuberös skleros complex.

Nu rekommenderar den europeiska läkemedelsmyndighetens vetenskapliga kommitté, CHMP, att läkemedlet Votubia ska godkännas för behandling av vuxna TSC-patienter med njurtumörer och hög risk för komplikationer, men som inte är i omedelbart behov av operation.

Den vetenskapliga kommittén grundar sin rekommendation om godkännande på data från den stora fas III-studien EXIST-2 där 42 procent av de TSC-patienter som behandlades med Votubia fick minskad tumörvolym, vilket kan jämföras med 0 procent i gruppen som fick placebo. (Källa: Novartis)

Nytt hopp för kvinnor med trippelnegativ bröstcancer

En mindre fas II-studie väcker hopp om att en kombination av mTOR-hämmaren Afinitor (everolimus) och cytostatika kan hjälpa kvinnor med trippelnegativ bröstcancer, en svårbehandlad typ av bröstcancer.

Vid ett symposium i San Francisco presenterades en fas II-studie där kvinnor med spridd trippelnegativ bröstcancer hade fått behandling med mTOR-hämmaren Afinitor och karboplatin, ett cytostatikum som bland annat används vid behandling av äggstocks- och lungcancer.

Hos 45 procent av kvinnorna kunde behandlingsnytta konstateras, antingen i form av att canceren var stabil i minst sex månader eller att canceren, helt eller delvis, försvann. Studiedeltagarna hade fått upp till tre olika cytostatikabehandlingar innan de fick Afinitor.

En potentiellt allvarlig biverkning som observerades var trombocytopeni, en minskning av antalet blodplättar. Dosjusteringar under pågående studie minskade frekvensen av denna biverkan. (Källa: Novartis)

EN SMARTARE LÖSNING*

* Nu 2012 har vi förbättrat beredningen och förenklat administrationen av Sandostatin LAR. En bättre suspendering av mikropartiklar och högre viskositet gör lösningen mer lättflytande samt underlättar blandning och administration – flaskan kan nu mer skakas. Dessutom har vi tagit fram en tunnare nål som vi också har försett med ett helt nytt spets skydd. En smartare lösning helt enkelt.

Sandostatin LAR: förenklad administration – bevisad effekt*

*Sandostatin LAR, SPC 2012. Se fass.se.

Sandostatin LAR (oktreotid, Rx, F). Indikation: Behandling av patienter med avancerad neuroendokrin tumör utgående från midgut eller med okänd primär lokalisering där tumör av icke midgut typ har uteslutits. Symtomatisk behandling av patienter med funktionella neuroendokrina tumörer i mage, tarm och bukspottskörtel. Symtomatisk behandling och sänkning av plasmanivåer av tillväxthormon och IGF-1 hos patienter med akromegali där kirurgisk behandling, strålning eller dopaminagonister ej gett tillfredsställande resultat eller bedömts olämpliga. Kontraindikationer: Överkänslighet mot det aktiva innehållsämnet eller mot något hjälpämne. Dosering: Får endast ges som djup intragluteal injektion. Initialdos 20 mg med 4 veckors intervall i 3 mån. Dosen justeras därefter beroende på serumkoncentration av tillväxthormon, IGF-1 och kliniska symtom. Förpackning: Pulver (10, 20 och 30 mg) och vätska till injektionsvätska, suspension. För pris, se www.fass.se. Produktresumén uppdaterad 2012-08-15. ATC-kod HO1CB02. För fullständig information se www.fass.se.



Hjältar i bröstcancervården belönas

BROs Utmärkelse 2012 föräras i år professor **Jonas Bergh**, professor vid Karolinska institutet och en av Sveriges mest namnkunniga cancerforskare inom bröstcancer.

Utmärkelsen, som ges i samarbete mellan BRO och AstraZeneca, får han för sina betydelsefulla och helhjärtade insatser för bröstcancerbehandlade. I motiveringen betonas också bredden i Jonas Berghs åtaganden, "alltifrån forskargärning till behandling och bemötande av enskilda patienter till att driva frågor om bröstcancerbehandling med beslutsfattare på alla nivåer". (Källa: BRO)



Västerås har Sveriges bästa bröstsjuksköterskor

Årets Bröstsjuksköterska 2012 delas av **Elisabeth Stolpe Rados** och **Eva Alm**, båda vid Bröstenheten på Västmanlands sjukhus i Västerås. De får priset för "ett oerhört professionellt och säkert yrkesutövande som skapar öppenhet, trygghet och värme i mötet med bröstcancerbehandlade". Även deras insatser för att förbättra bröstcancervården genom lokala och nationella nätverk premieras. Priset har instiftats av BRO i samarbete med Novartis för att uppmärksamma bröstsjuksköterskornas viktiga arbete. (Källa: BRO)



Is i munnen skyddar cancerpatienter

Patienter som får höga doser cytostatika riskerar att drabbas av smärtsamma skador på slemhinnan i munhålan, mukositis. Tillståndet är underdiagnostiserat/underbehandlat och leder ofta till förlängd sjukhusvistelse.

I en avhandling från Uppsala universitet visar Ann Karin Svanberg att patienter som fick suga på is medan de fick cytostatikabehandlingen fick mindre besvär och behövde mindre smärtlindring. En uppföljning efter fem år visade att isbehandlingen, kryoterapi, inte haft några negativa konsekvenser för patienterna.

Studier visar att 70–95 procent av patienterna som cytostatikabehandlas får dramatiskt ökad risk för slemhinneskador i munhålan, mukositis. Skadorna består av sveda, sår och svåra smärtor från munhålan vilket ofta kräver intravenös morfinbehandling, vilket i sig kan ge biverkningar.

Resultatet var till fördel för användandet av kryoterapi. Mukositen lindrades och intravenöst morfin användes färre dagar och i lägre doser. Även mat- och läkemedelsintag via munnen underlättades.

Kryoterapi är i dag standardbehandling vid benmärgstransplantation på Akademiska sjukhuset. Det rekommenderas även internationellt från samarbetsgruppen MASCC (Multinational association of cancer care). (Källa: Uppsala universitet)

Diagnostiskt centrum – en unik satsning

Den 1 oktober öppnades det första diagnostiska centrumet i Sverige på medicinkliniken Centralsjukhuset Kristianstad. Region Skåne och Regionalt cancercentrum syd är initiativtagarna och centrumet ska bidra till tidig upptäckt och bättre prognos för cancerpatienter. Diagnostiskt centrum erbjuder utredning utan väntetider för patienter med misstanke om cancer eller annan allvarlig sjukdom i nordöstra Skåne efter remiss från läkare.

Målet med Diagnostiskt centrum är kortare tid från symptom till diagnos, tidig upptäckt av cancer och ökat samarbete mellan primärvård och sjukhusvård.

Diagnostiskt centrum är till för patienter över 18 år som söker hjälp inom i primärvården med symptom på allvarlig sjukdom där läkaren efter en grundläggande utredning inte finner någon diagnos. Läkaren kan då kontakta Diagnostiskt centrum som kommer att erbjuda utredning inom tre arbetsdagar.

Diagnostiskt centrum kommer att drivas som ett pilotprojekt under hela 2013 och är en åtgärd för att konkretisera den svenska nationella cancerstrategin avseende tidig upptäckt av cancer. Initiativet kan komma att stå modell för andra centrum i södra sjukvårdsregionen men också övriga Sverige. (Källa: Region Skåne)

Metadon Recip

– mot svåra smärttillstånd

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



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

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 Basis 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.

Meda AB, Box 906, 170 09 Solna, tel 08 630 19 00, fax 08 630 19 50, www.smartlindring.se, info@meda.se

Alternativa behandlingar för äldre med hjärntumör

Många gamla som drabbats av glioblastom kan leva längre och få bättre livskvalitet av att behandlas med cytostatika i stället för strålning. En genetisk markör kan hjälpa läkare att välja rätt behandling, visar en ny studie vid Umeå och Linköpings universitet.

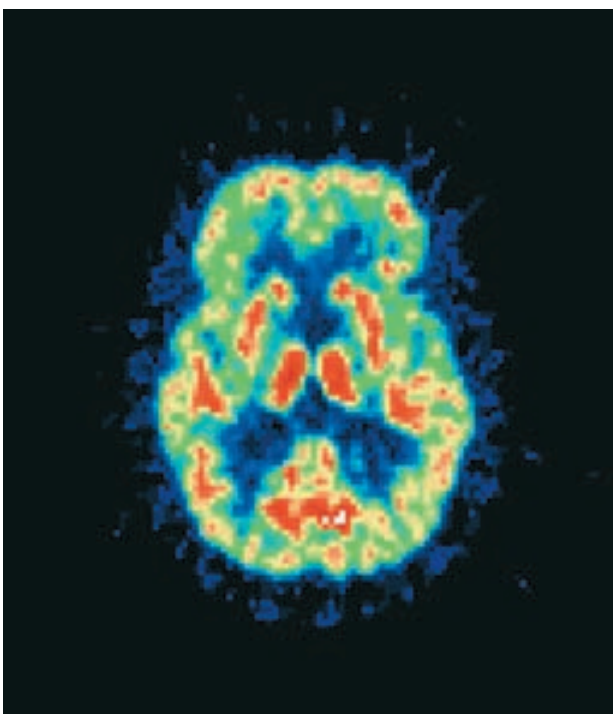
Drygt 300 patienter ingick i studien, där en tredjedel strålbehandlades med en standarddos i sex veckor, en tredjedel genomgick en komprimerad strålbehandling under två veckor och resten behandlades med cellgiftet temozolomid under fem dagar var fjärde vecka.

– Den utdragna strålbehandlingen visade sig inte vara effektivare än de två andra alternativen. Patienter över 70 år mätte faktiskt bättre av att helt avstå än att utsättas för just den behandlingen, säger umeåforskaren Roger Henriksson, som lett studien tillsammans med Annika Malmström vid Linköpings universitet.

Studien visar också att vilket behandlingsalternativ som är mest effektivt till stor del beror på en markörgen, MGMT, i tumörerna. Hos patienter med en aktiv MGMT-gen produceras ett enzym som lagar cytostatikas skador på tumörcellerna och motverkar medicinens effekt. För den gruppen ser två veckors strålbehandling ut att vara ett bättre alternativ, förklarar Roger Henriksson.

– Men hos nästan hälften av patienterna, omkring 40 procent, är genen inaktiv, och då fungerar cytostatika bäst och ger patienterna en bättre överlevnad och en bättre livskvalitet. Vi rekommenderar därför att läkare låter analysera vävnadsprov för att ta reda på vilken genform patienten har.

Studien utfördes på initiativ av Nordic clinical brain tumour study group. Ledare för studien var Annika Malmström, Linköpings universitet och Roger Henriksson, Umeå universitet. Medförfattare är även statistikern Björn Tavelin, Umeå universitet. (Källa: Umeå universitet)



Att leva i spåren av bröstcancer

De flesta kvinnor säger nej till ett rekonstruerat bröst efter operation vid bröstcancer men det är viktigt att lyssna på individen, skriver Ulrika Fallbjörk i sin avhandling.

Tack vare bättre diagnostik och behandling överlever allt fler sin bröstcancer. Den relativa femårsöverlevnaden är 88 procent och tioårsöverlevnaden 79 procent. Det betyder att ett stort antal kvinnor i vårt samhälle lever i en förändrad kropp orsakad av bröstcancer och dess behandling. Vården lägger stort fokus på överlevnad, men behöver också förstå erfarenheten av att leva vidare med eller utan ett rekonstruerat bröst efter mastektomi.

I samhället finns en utbredd föreställning om att bröstet är betydelsefulla för en kvinnas identitet och för hennes känsla av attraktivitet och sexualitet. Resultaten i avhandlingen visar emellertid att så inte alltid är fallet. De flesta säger nej till rekonstruktion av bröstet. För en del passerar bröstförlusten relativt obemärkt och en rekonstruktion känns därför inte nödvändig.

Andra drabbas djupare och betraktar en bröstrekonstruktion som livsnödvändig. En bröstrekonstruktion kan upplevas som en lång och krävande process. Många kvinnor berättar att den kräver många egna initiativ och att de var förvånade över att det var en så omfattande operation med oväntat lång återhämtningstid. Trots det beskrev de sin bröstrekonstruktion som mycket betydelsefull.

Bröstcancer och mastektomi kan störa sexualiteten för många kvinnor. En del beskrev en kraftfull känsla av att inte bara förlorat ett bröst utan också sin sexualitet. Det verkar också som om centrala aspekter på sexualiteten, som att uppfatta sig själv som sexuellt attraktiv och att känna sig bekväm i intima situationer, snarare försvåras med tiden oavsett om kvinnan hade genomgått bröstrekonstruktion eller inte.

För att kunna uppfylla kvinnans individuella behov behöver vårdpersonalen öppna för samtal och lyssna på kvinnornas berättelser för att därmed öka förståelsen för deras specifika upplevelse. Det är viktigt att uppmärksamma hur den enskilda kvinnan själv upplever betydelsen av att ha förlorat ett bröst och inte låta sig styras av schabloner kring bröstsexualitet–kvinnlighet. (Källa: Umeå universitet)

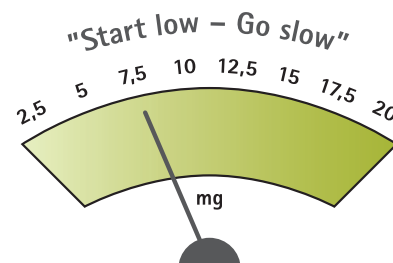
Metadon Abcur

– vid svåra smärttillstånd

NYHET!
Nu delbar tablett

Metadon Abcur är en stark opioid som har effekt på opiat-receptorer såväl som NMDA-receptorer och Serotonin-/Noradrenalinåterupptag. ⁽¹⁾

Vid behandling av svåra smärttillstånd med metadon rekommenderas låg initialdos och långsam titrering. ⁽¹⁾ Därför anpassar vi produktsortimentet för Metadon Abcur och lanserar delbara tabletter på 5 mg och på 20 mg. Metadon Abcur finns i både blister och burk.



N07BC02 (metadonhydroklorid) Rx, F ♦

Narkotiskt analgetikum. Namn: Metadon Abcur tablett 5 mg och 20 mg.

Indikation: Metadon Abcur 5 mg Underhållsbehandling till opioidberoende patienter parallellt med medicinsk och psykologisk behandling och social rehabilitering. Svåra smärttillstånd. Metadon Abcur 20 mg Svåra smärttillstånd. Produktresumens senaste översyn 2012-05-10. För fullständig produktinformation och pris, se www.fass.se.

1. Strang P, Cancerrelaterad Smärta. Studentlitteratur 2012

VALET ÄR FRITT

Morfin Abcur

– fritt från konserveringsmedel



NYHET!
Nytt parenteralt morfin
Fritt från metabisulfit

Nu lanseras Morfin Abcur, 10 mg/ml, injektionsvätska, på den svenska marknaden. Morfin Abcur är fritt från konserveringsmedlet metabisulfit för att minska risken för bronkokonstriktion och anafylaxi i samband med behandling av svåra smärttillstånd. ⁽¹⁾

Morfin Abcur 10 mg/ml kan nu ersätta Morfin Meda 10 mg/ml. Efter beslut av Läkemedelsverket kommer det dock inte att ske något utbyte på apotek mellan dessa produkter. Läkemedelsverket bedömer att produkterna inte är utbytbara av säkerhetsskäl, på grund av risk för överkänslighet mot konserveringsmedlet metabisulfit i Morfin Meda 10 mg/ml. ⁽²⁾

Välj därför att ordinera Morfin Abcur redan från början!

N02AA01 (morfinhydroklorid) Rx, F ♦

Narkotiskt analgetikum. Namn: Morfin Abcur, 10 mg/ml, injektionsvätska, lösning.

Indikation: Svåra smärttillstånd. Sortiment: 10 x 1 ml glasampull. Produktresumens senaste översyn 2012-06-14. För fullständig produktinformation och pris, se www.fass.se.

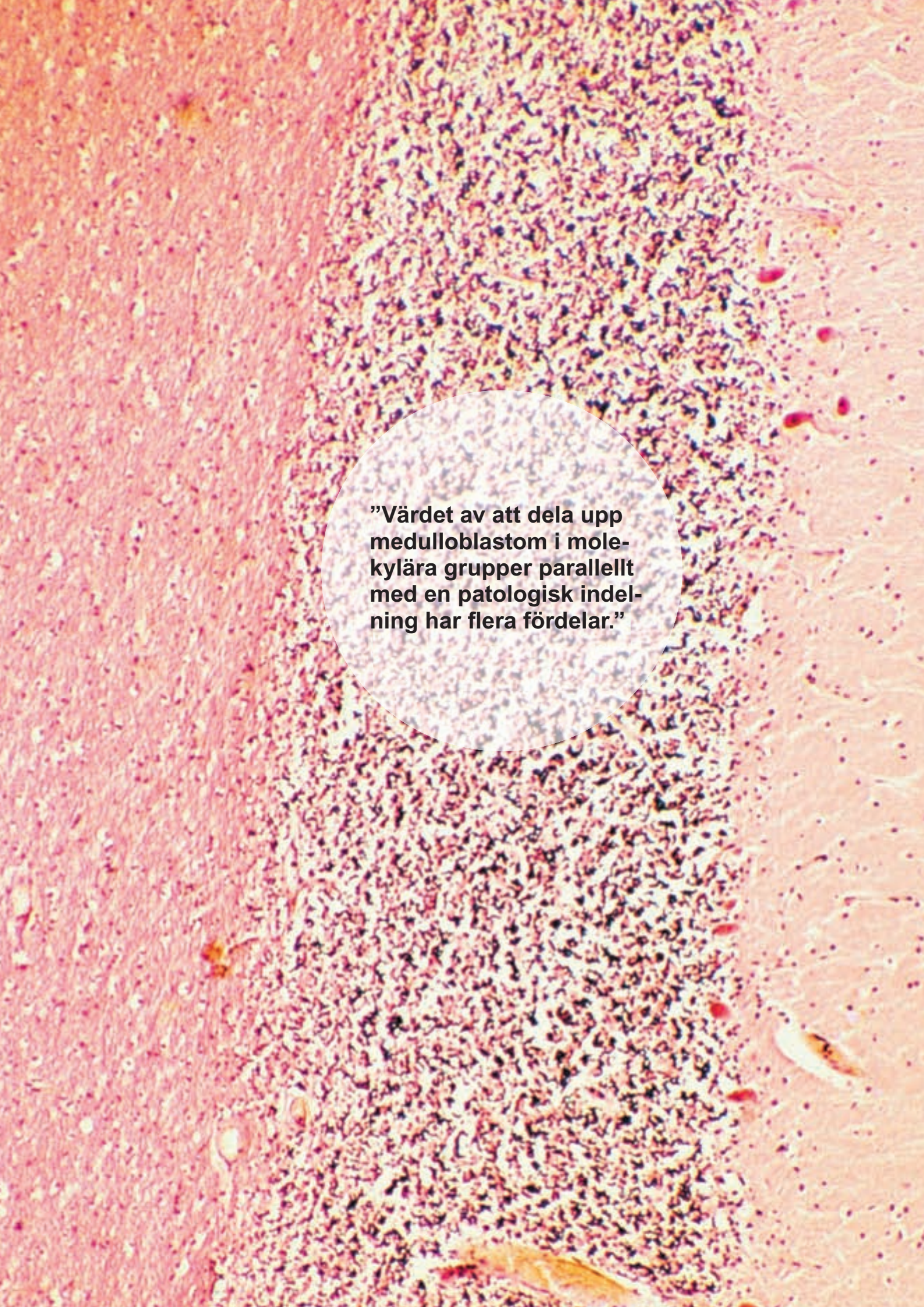
1. Läkemedelsverket, yttrande angående natriummetabisulfit.

2. Läkemedelsverket, yttrande angående utbytbarhet.

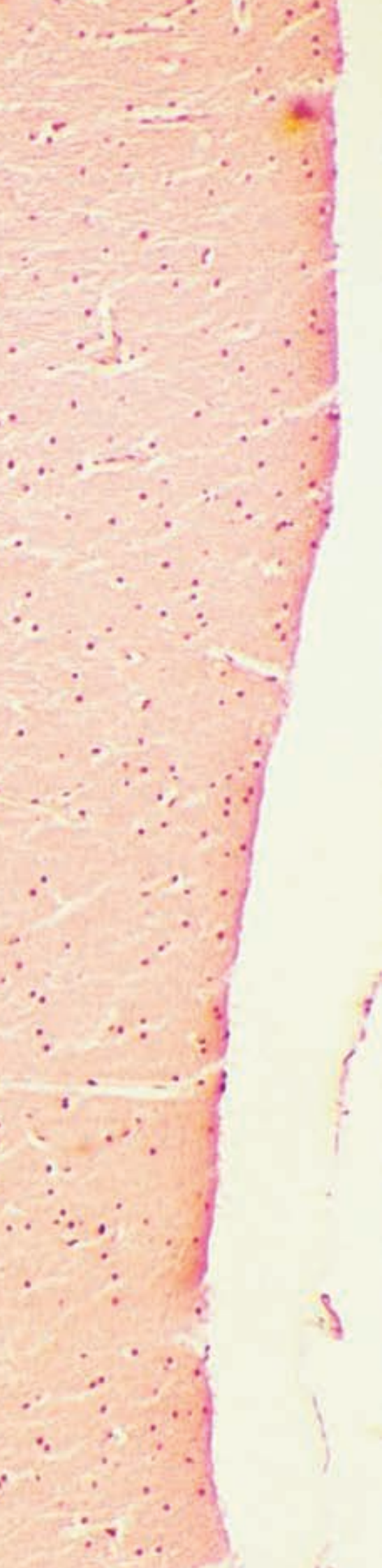
ABCUR

www.abcur.se

VI GÖR NÖDVÄNDIGA LÄKEMEDEL TILLGÄNGLIGA

A microscopic image of brain tissue, likely a hematoxylin and eosin (H&E) stained section. The image shows a dense population of cells with prominent nuclei (stained dark purple/blue) and surrounding cytoplasm and extracellular matrix (stained pink). A semi-transparent white circle is overlaid on the right side of the image, containing text.

**"Värdet av att dela upp
medulloblastom i mole-
kylära grupper parallellt
med en patologisk indel-
ning har flera fördelar."**



HJÄRNTUMÖRENS UPPHOV AVGÖR BEHANDLING

Kan hjärntumörer hos barn svara olika på behandling beroende på var och när de uppstår? Ja, enligt en ny studie av hjärntumörforskaren och apotekaren **Fredrik Swartling**, institutionen för immunologi, genetik och patologi, Uppsala universitet, kan cancergenen MYCN orsaka olika typer av hjärntumörer från stamceller isolerade från olika områden eller vid olika tidpunkter i hjärnan. Dessa tumörer bevarar vissa egenskaper från den normala cell de en gång i tiden uppstått ifrån. Här presenterar Fredrik Swartling studien som publicerats i *Cancer Cell*.

Elakartade hjärntumörer hos barn skiljer sig åt både ur ett patologiskt och molekylärbiologiskt perspektiv. De tumörer av typen medulloblastom som uppstår i eller kring lillhjärnan är de vanligaste maligna solida formerna av tumörer som drabbar barn. Andra relativt vanliga maligna hjärntumörformer hos barn inkluderar högggradiga gliom och primitiva neuroektodermala tumörer (PNET).

Medulloblastom kan botas med operation, cytostatikabehandling och strålning i cirka 70 procent av fallen. De som överlever drabbas dock ofta av komplikationer och biverkningar som neurologiska besvär och tillväxtstörningar till följd av behandlingen.

Medulloblastom är klassade som de mest elakartade (grad IV-tumörer enligt WHO) men skiljer sig åt så pass mycket individuellt att man kan fundera på om det verkligen är en och samma sjukdom. Man har på senare år i flera oberoende undersökningar identifierat fyra subgrupper som har olika molekylära profiler (figur 1).

Dessa fyra subgrupperingar bygger på en vedertagen konsensus som forskargrupper från flera drivande forskningsinstitut världen över har kommit fram till i år¹. Subgrupperna av de medulloblastom som karakteriserats har fått namnen WNT, SHH, Grupp 3 och Grupp 4 och de kännetecknas av de molekylära profiler från uttrycket (nivåerna)

MEDULLOBLASTOMETS FYRA SUBGRUPPER

subgrupp	WNT	SHH	Grupp 3	Grupp 4
arrayanalys och molekylär profil				
ålder (år) (≤ 3 :4-16:17 $\geq$)	0:2:1	2:1:2	1:2:0	1:3:1
kön (M:K)	1:1	1:1	2:1	2:1
histologi	klassisk ej LC/A	desmoplastisk/nodulär klassisk eller LC/A	klassisk eller LC/A	klassisk eller LC/A
metastaser	sällan	ovanligt	mycket ofta	ofta
prognos	mycket god	god för spädbarn, annars intermediär	dålig	dålig eller intermediär
genomisk analys	Mono 6 CTNNB1- mutation	PTCH1-, SMO-, SUFU- mutationer GLI2-amplifiering MYCN-amplifiering	isochromosom 17q MYC-amplifiering	isochromosom 17q CDK6-amplifiering MYCN-amplifiering
genuttryck/ signaler	WNT- vägen NOTCH- och PDGF-uttryck	SHH-vägen	fotoreceptor och GABAergisk	neuronal och glutamatergisk

Figur 1. Molekylära subgrupper för medulloblastom och resultat från samlad forskning från stora patientmaterial. Resultaten beskrivs schematiskt i avrundade tal. Ett representativt urval av genetiska förändringar beskrivs i den genomiska analysen och från uppmätta genuttryck. LC/A = large cell/anaplastisk; LOH = loss of heterozygositet; Mono 6 = Monosomi av kromosom 6; CTNNB1 = genen för betakatenin. Källa: Taylor, M.D., et al.; Arrayanalysen: Northcott, P.A., et al.⁴

av de gener som är inblandade i dessa subgrupper.

FÖRDEL MED MOLEKYLÄR UPPDELNING

Värdet av att dela upp tumörerna i molekylära grupper parallellt med en patologisk indelning, där klassiska, desmoplastiska/nodulära eller storcelliga/anaplastiska (LC/A) former är vanligast förekommande, har flera fördelar. Genom subgrupperingen har man kunnat härleda hur pass allvarlig en tumör är med avseende på dess molekylära indelning/profil.

Den senaste studien från i år där man delar upp medulloblastom molekylärt i subgrupper inkluderar ett patientmaterial från över 1000 olika tumörbiopsier². Studien visar att Grupp 4 är den största gruppen (38 procent) följt av SHH (32 procent), Grupp 3 (21 procent) och WNT (9 procent). Ett så kallat WNT-medulloblastom är den minst allvarliga

formen med en tioårs-OS (total överlevnad) på 95 procent. Motsvarande OS för SHH, Grupp 3 och Grupp 4 är 60 procent, 46 procent respektive 58 procent³.

Subgrupperingen är dessutom viktig om man i framtiden vill använda individanpassad läkemedelsbehandling och för att specifikt behandla de signalvägar som är förändrade i tumörerna i de olika subgrupperna. Man har nyligen tagit fram 25 validerade markörer ämnade för diagnostik och för att göra en korrekt gruppering av dessa patienter⁴.

WNT- och SHH-medulloblastom heter så för att det är just signalvägarna WNT (Wingless protein) och SHH (Sonic Hedgehog) som är uppreglerade eller förändrade i dessa grupper. Grupp 3 och Grupp 4 är däremot mer komplex uppbyggda i sin profil och deras indelning bygger inte på någon enstaka signalväg. Dock har man upptäckt att MYC-proteinet endast är amplifierat (finns i flera genetiska kopior) i Grupp 3 och att det

närbesläktade MYCN-proteinet förekommer amplifierat i antingen SHH-gruppen eller i Grupp 4^{1,4}.

Proteinet MYC och dess systemmolekyl MYCN är båda transkriptionsfaktorer som behövs för normal hjärnutveckling. MYC eller MYCN är amplifierade i 10–15 procent av medulloblastomfallen och dessa patienter har en sämre prognos och en total överlevnad på under 40 procent³. MYCN är även amplifierat i andra barncancerformer som exempelvis neuroblastom, retinoblastom och rhabdomyosarkom.

Att MYCN är amplifierat i gliom är kanske mindre känt men det finns höggradiga gliom med PNET-karakteristisk fenotyp som är en allvarlig men relativt ovanlig hjärntumörform som uppvisar amplifieringar av MYCN i över 40 procent av diagnostiserade fall⁵.

UPPTÄCKT AV URSPRUNGSCELLER

De ursprungsceller som diskuteras i biologin bakom sjukdomen medulloblastom är oftast lillhjärnstamceller (ursprungsceller till alla celler i lillhjärnan) eller progenitorer (förstadiet till en viss celltyp) till granuleuron. Den sistnämnda är faktiskt den celltyp som förekommer i störst antal i vår hjärna trots att den bara finns i lillhjärnan.

Att upptäcka ursprungsceller för sjukdomar som medulloblastom är viktigt för att förstå bakomliggande biologi och därmed förstå hur framtida behandlingar kan tänkas fungera och varför. Då tumörcellen en gång i tiden uppstod från en normal cell borde den även ha några av de receptorer, proteiner och signalvägar som dess normala cell en gång i tiden hade, förutsatt att dessa inte muterats bort under själva tumörprocessen. Att alla muterats är dock ganska osannolikt med tanke på de hundratals receptorer och proteiner som finns i olika normala celler.

Om tumörcellerna har behållit och aktiverat några av de signalvägar som ursprungscellerna haft aktiverade vid en begränsad tidpunkt i utvecklingen kan troligen läkemedel som angriper ursprungscellerna vid just denna tidpunkt även angripa de tumörer som uppstår ur dessa. Det bör inte nödvändigtvis innebära att patienten faktiskt har kvar några normala ursprungsceller vid behandlingsstart, vilket i sin tur minskar bi-

verkningsrisken om man vill hämma en viss väg.

Vissa normala vägar kan exempelvis slås på och vara aktiva i en cell endast vid ett visst stadium under fosterutvecklingen, andra vägar är aktiva först efter fosterutvecklingen och under en kort tid upp i ettårsåldern för att sedan stängas av i tvåårsåldern, osv.

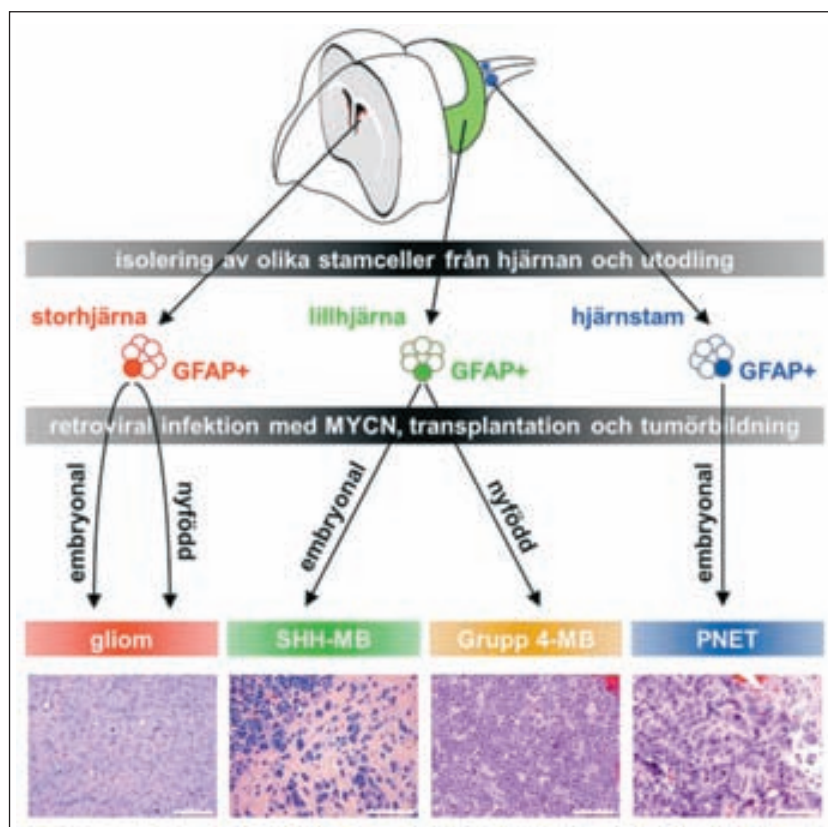
Flera forskargrupper har studerat ursprungsceller för medulloblastom och många har dessutom använt modeller för att på ett bra sätt efterlikna tumörprocessen i ett levande däggdjur. Vanligast är förstås modeller i djur, framför allt i möss, där alla fyra former av molekyllära subgrupper av medulloblastom nu kan efterliknas på ett kliniskt relevant sätt, både patologiskt, histologiskt och molekylärbiologiskt.

MUSMODELLER FÖR MEDULLOBLASTOM

Historiskt har modeller framförallt utvecklats för en av de fyra subgrupperna, SHH-vägen. Över 20 olika musmodeller har utvecklats där de flesta delarna av SHH-vägen har muterats eller överuttryckts för att inducera tumörer. Ett exempel är *Ptch*-modellen, en knock-out för suppressorgen *PTCH* som upptäckts vara utslagen i patienter med Gorlins syndrom – patienter som ofta utvecklar SHH-medulloblastom. Det var den först beskrivna djurmodellen för SHH-medulloblastom och fortfarande den mest använda⁶. Ursprungscellerna för tumörer i denna modell är högst sannolikt progenitorer till granuleuron som själva behöver SHH-vägen för att naturligt kunna dela sig.

De andra tre subgrupperna har först på senare år efterliknats i ett fåtal djurmodeller. WNT-medulloblastom har efterliknats i möss via överuttryck av proteinet betakatenin och dessa tumörer har visat sig härstamma från specifika ursprungsceller i hjärnstammen snarare än lillhjärnan⁷. En modell som jag tog fram under min postdok-utbildning hos Dr. William Weiss vid University of California, San Francisco, USA, utvecklar antingen Grupp 3- eller Grupp 4-medulloblastom utifrån MYCN-överuttryck från stamceller av gliala ursprung i lillhjärnan⁸. Modellen är reglerbar och visar att om man slår av MYCN-uttrycket temporärt under ett fåtal veckor botas

ÖVERPRODUKTION AV MYCN I CELLER FRÅN OLIKA DELAR AV HJÄRNAN



Figur 2. Förenklat schema över de utförda försöken och histopatologi från de tumörformer som genererades från en och samma cancergen, MYCN. Bilden visar hur olika regioner från hjärnan från möss har isolerats på stamceller som odlats fram i kultur. Stamcellerna infekteras med en stabil form av MYCN, men proteinet tas endast upp om cellerna är positiva (+) för proteinet GFAP. Dessa MYCN-överuttryckande stamceller har sedan transplanterats tillbaka till mushjärna och utvecklats olika former av hjärntumörer. Dessa tumörer har jämförts via arrayanalys med över hundra medulloblastompatienter för att utröna vilken molekyllär profil de har och de har studerats av neuropatologer för att utröna vilken histopatologisk typ av tumör som bildats. I bilden beskrivs de olika formerna som bildats som diffusa gliom, SHH-medulloblastom (SHH-MB), Grupp 4-medulloblastom (Grupp 4-MB) eller primitiva neuroektodermala tumörer (PNET). Linjalen är 100 µm. SHH-MB men ej Grupp 4-MB svarade på behandling med hämmare för SHH-vägen. Källa: Swartling, F.J., et al.¹¹ (förenklad).

djuren. Dessa djur utvecklar sedan aldrig några återfall, vilket talar för att behandlingar mot MYCN kan vara effektiva i behandlingen av MYCN-drivna medulloblastom.

Mer specifika modeller som efterliknar MYC-drivna Grupp 3-medulloblastom har nyligen publicerats där ursprungscellen inte visar sig vara progenitorer till granuleuron utan i stället en lillhjärnsstamcell^{9,10}. På motsvarande sätt har vi nu upptäckt hur Grupp 4-medulloblastom kan utvecklas från specifika stamceller via en proteinstabiliserad form av MYCN-protein.

STUDIEN UTGÅR FRÅN MYCN-GENEN

De vanligaste maligna formerna av hjärntumörer hos barn inkluderar medulloblastom, gliom och PNET. MYCN-amplifieringar förekommer i alla dessa former varför vi utgick från att använda denna cancergen för att studera hur dessa skilda hjärntumörer uppstår och från vilka celler i hjärnan det faktiskt kan ske.

Vi undrade först om olika regioner i hjärnan kan ge upphov till hjärntumörer (figur 2). Vi isolerade storhjärnans stamcellsregioner, lillhjärnan (som isolerades i sin helhet) och de dorsala delarna av det övre ventrikulära lagret av hjärn-

stammen, som i tidigare studier upptäckts bidra till WNT-tumörer⁷. Dessa hjärnregioner isolerades försiktigt i stereomikroskop och celler från dessa områden odlades ut i specifika stamcellsmedier.

Vi var intresserade av celler som uttrycker det gliala proteinet GFAP då vi upptäckte att dessa celler var mer av stamcellskaraktär, det vill säga att de kunde ge upphov till olika mogna former av celltyper och dessutom klara sig i odling som singelceller. Därför använde vi oss av ett retrovirus som bara infekterar dessa celltyper. Här krävdes att vi använde en speciell musstam som producerar virusreceptorer bara från GFAP-promotorn.

De isolerade GFAP-positiva stamcellerna infekterades snabbt med ett retrovirus som innehöll MYCN, varpå dessa infekterade celler transplanterades tillbaka till de regioner som de nyligen isolerats ifrån. Detta ingrepp utfördes stereotaktiskt i sövda möss som efter ett par månader utvecklade tumörer. MYCN-proteinet som vi använde oss av behövde dessutom stabiliseras med en mutation som ofta hittats i Burkitts lymfom-patienter. Mutationen krävdes för att tumörbildning överhuvudtaget skulle kunna ske då vi såg att normalt MYCN inte gav upphov till några tumörer alls i de ursprungsceller vi studerade.

EMBRYONAL TID AVGÖRANDE

Stamceller från både storhjärnan och lillhjärnan gav upphov till hjärntumörer från MYCN. Det var bara hjärnstammens celler som initialt inte producerade tumörer i detta system. Då vi utgått från hjärnstamsceller som togs från nyfödda djur valde vi i stället att studera embryonala djur, då vi förmodade att barntumörer kanske endast uppstår under embryonalstadiet. Det visade sig att vi hade resonerat rätt, och att celler som isolerades från hjärnstammen endast gav upphov till tumörer då de togs innan embryonaldag 14, men inte senare vid embryonaldag 16 eller efter födseln.

Tidsaspekten var viktig i de andra isolerade hjärnområdena också. Embryonalt tagna ursprungsceller gav från lillhjärnan upphov till SHH-medulloblastom medan nyfödda celler gav upphov till Grupp 4-medulloblastom. Det

ta trots att samma gen, MYCN, var med och drev fram utvecklingen av alla dessa tumörer.

Ett stort jämförande material med över 100 patientprover gjorde att vi kunde säkerställa vilken subgrupp av tumörer vi studerade. Dessa patienter hade precis genomgått en tidigare subgruppering och vi jämförde nu uttrycket (mRNA-profilen) i dessa tumörer med de mRNA-profiler som vi fick ut från uttrycket i våra olika former av mustumörer. Detta studerades med en jämförande bioinformatisk uttrycksanalys med exon-specifika Affymetrix-arrayer där flera relevanta markörer identifierades som kunde spåra tumörcellernas ursprung.

Trots att tumörerna orsakades av samma cancerogen såg embryonala tumörer mer desmoplastiska ut och svarade dessutom på behandling av cyklopamin som hämmar SHH-vägen. Detta till skillnad från de mer storcells-/anaplastiska eller klassiska utformade Grupp 4-tumörer som alltid uppstod från en senare typ av ursprungsceller från nyfödd hjärna (figur 2).

Intressant var även att MYCN kan driva fram en utveckling av mer diffusa gliom från storhjärnans ventrikulära stamcellszon. Dessa typer av tumörer har inte efterliknats tidigare och de motsvarar det som tidigare identifierats som gliom med PNET-karakteristisk fenotyp⁸. Vi studerade dessa former med immunfärgning och såg att dessa MYCN-amplifierade gliompatienter uttryckte samma slags proteiner som de gliom vi identifierade i våra djur.

Sammantaget visar våra data att cancergenen MYCN som väntat kunde ge upphov till väldigt olika typer av hjärntumörer, allt från medulloblastom och PNET till diffusa gliom. Vad som dock var förvånande var att cellursprunget och tidpunkten för tumörbildningen alltså i vissa avseenden (till exempel för prognos och för vissa behandlingar) var viktigare än den cancergen som faktiskt var förändrad och som drev fram tumören.

FORSKNING FÖR FRAMTIDEN

Hjärntumörer drabbar 70–80 barn i Sverige varje år. Att analysera hur dessa tumörer uppstår kan vara viktigt för att förstå vilken typ av behandling som bör

sättas in. Även om det inte går att individualisera behandlingen av medulloblastom i dagsläget kan det bli aktuellt i framtiden. Forskare och vårdpersonal har lyckats bra i sitt samarbete vad gäller kartläggningen av medulloblastom, framför allt då patientmaterial snabbt har kommit från operationsbordet och ut till grundforskarnas lupp. Troligen har det fungerat bra därför att medulloblastom är en relativt sällsynt tumörform och att det finns många eldsjälär världen över som samlat in dessa barn-tumörmaterial för analys och sedan på ett generöst sätt delat med sig av sina data.

I vår internationella studie deltog många professioner: neurokirurger, neurologer, neuropatologer, onkologer och andra inom barnsjukvården i ett nära samarbete med molekylärbiologer och bioinformatiker¹¹. Denna translationella mix tror jag var avgörande för att vi kunde genomföra studien och upptäcka alla kliniskt relevanta samband från vårt modellsystem.

Vi behöver dessa samarbeten och måste arbeta på att införa analyser av molekylär subgruppering för hjärntumörer även i vården. Detta kan numera ske till en rimlig kostnad då priserna för denna typ av arrayanalys på grund av hård konkurrens och produktutveckling blivit mycket billigare. De viktiga bioinformatiska data som man får från varje analyserad patient öppnar sedan upp vägar för individanpassad sjukvård.

Redan i dag finns substanser i kliniska studier som kan vara intressanta för framtida behandling av signalvägarerna SHH och WNT när det gäller medulloblastom. För transkriptionsfaktorerna MYC och MYCN som tidigare ansetts svåra att angripa kemiskt finns nu flera intressanta indirekta angreppssätt, där olika CDK-hämmare eller hämmare mot PI3-kinas och mTOR kan lämpa sig för behandling¹².

Ett annat sätt är att angripa MYC-proteiner epigenetiskt. Ett lovande exempel på det har tillämpats i multipelt myelom där MYC-proteinernas aktivering av BET-bromodomäner i kromatinet kan hämmas på ett framgångsrikt sätt med en ny substans¹³. På liknande sätt kan det vara intressant att slå ut MYC-proteiner i hjärntumörer eller i andra tumörer där MYC-proteiner är över-

uttryckta eller förändrade, vilket faktiskt gäller för över hälften av alla cancerformer.

Om vi dessutom identifierar fler relevanta markörer för ursprungsceller kan vi avgöra om de signalvägar som fanns i tumörens ursprungscell är närvarande och aktiva i tumören och om några av dessa kan behandlas med specifika hämmare. Det är viktigt att få fortsatt hjälp av olika professioner för att kartlägga dessa vägar, effektivt gruppera olika typer av hjärntumörer molekylärt och testa lovande substanser mot dem i kliniska prövningar. Det leder till en mer rikad behandling som i slutändan gynnar cancerpatienterna.

REFERENSER

1. Taylor, M.D., et al. Molecular subgroups of medulloblastoma: the current consensus. *Acta Neuropathol* 123:465-72 (2012).
2. Northcott, P.A., et al. Subgroup-specific structural variation across 1,000 medulloblastoma genomes. *Nature* 488, 49-56 (2012).

3. Kool, M., et al. Molecular subgroups of medulloblastoma: an international meta-analysis of transcriptome, genetic aberrations, and clinical data of WNT, SHH, Group 3, and Group 4 medulloblastomas. *Acta Neuropathol* 123, 473-84 (2012).

4. Northcott, P.A., et al. Rapid, reliable, and reproducible molecular sub-grouping of clinical medulloblastoma samples. *Acta Neuropathol* 123, 615-26 (2012).

5. Perry, A., et al. Malignant gliomas with primitive neuroectodermal tumor-like components: a clinicopathologic and genetic study of 53 cases. *Brain Pathol* 19, 81-90 (2009).

6. Goodrich, L.V., Milenkovic, L., Higgins, K.M. & Scott, M.P. Altered neural cell fates and medulloblastoma in mouse patched mutants. *Science* 277, 1109-13 (1997).

7. Gibson, P., et al. Subtypes of medulloblastoma have distinct developmental origins. *Nature* 468, 1095-9 (2010).

8. Swartling, F.J., et al. Pleiotropic role for MYCN in medulloblastoma. *Genes Dev* 24, 1059-72 (2010).

9. Pei, Y., et al. An animal model of MYC-driven medulloblastoma. *Cancer Cell* 21, 155-67 (2012).

10. Kawauchi, D., et al. A mouse model of the most aggressive subgroup of human medulloblastoma. *Cancer Cell* 21, 168-80 (2012).

11. Swartling, F.J., et al. Distinct Neural Stem Cell Populations Give Rise to Disparate Brain Tumors in Response to N-MYC. *Cancer Cell* 21, 601-13 (2012).

12. Swartling, F.J. Myc proteins in brain tumor development and maintenance. *Ups J Med Sci* 117, 122-31 (2012).

13. Delmore, J.E., et al. BET Bromodomain Inhibition as a Therapeutic Strategy to Target c-Myc. *Cell* 146, 904-17 (2011).

FREDRIK SWARTLING, MEDICINE DOKTOR I PATOLOGI OCH APOTEKARE, FORSKARASSISTENT VID INSTITUTIONEN FÖR IMMUNOLOGI, GENETIK OCH PATOLOGI, UPPSALA UNIVERSITET
FREDRIK.SWARTLING@IGP.UU.SE



 **SANDOZ**
Biopharmaceuticals

a Novartis company

**Ingen förberedelse
innan administration¹**

Ingen förvaring i kylskåp¹

Minskade läkemedelskostnader²

Produkt	AUP	Kostnad /år/pat.
Leuprorelin Sandoz® 5mg	2 442 kr	9 352 kr
Eligard® 22,5mg	2 986 kr	11 944 kr
Procren Depot® 11,25mg	3 505 kr	13 896 kr
Enanton Depot® 11,25mg	3 505 kr	13 896 kr
Zoladex® 10,8mg	3 816,50 kr	15 266 kr
Suprefact® 9,45mg	2 901 kr	11 604 kr
Pamorelin®	2 903 kr	11 612 kr

**Ett behandlingsval vid
hormonkänslig prostatacancer**

Leuprorelin Sandoz®
Subkutan implantat

 Pioneering the future

www.sandoz.com

Leuprorelin Sandoz®, RX, implantat för subkutan injektion. Indikation: – Lokalt avancerad samt metastaserande prostatacancer som alternativ till kirurgisk kastration. Som neoadjuvant eller adjuvant behandling vid strålterapi till patienter med lokalt avancerad prostatacancer eller lokaliserad prostatacancer av intermedial- eller högrisk typ. – Som adjuvant behandling efter radikal prostatektomi till patienter med hög risk för recidiv, exempelvis som vid lymfkörtelengagemang. – Symtomlindring vid endometriös. Rekommenderad dos är en (1) engångsdos på 5 mg leuprorelin en gång var tredje månad. Behandlingen bör inte avslutas sedan remission eller förbättring av tillståndet uppnåtts. Användningen av Leuprorelin Sandoz 5 mg implantat bör ske endast under överinseende av läkare som har erfarenhet av onkologisk behandling och som har tillgång till lämpliga faciliteter för uppföljning av behandlingssvaret. Implantatet placeras under huden inom bukområdet med aseptisk teknik. För fullständig information om varningsföreskrifter och begränsningar se www.fass.se. Datum för senaste översyn av produktresumén 2010-10-15. ATC-kod L02AE02. **Sandoz A/S, Edvard Thomsens Vej 14, 2300 Köpenhamn, Danmark, www.sandoz.com.**

Referenser: 1. Leuprorelin Sandoz produktresumé, Sandoz. Datum för översyn av produktresumén 2010-10-15 2. Kostnadsjämförelsen avser 3 månaders behandling och baseras på uppgifter hämtade från www.tlv.se. Oktober 2012.

SweQA kvalitetssäkrar



bröstcancerdiagnostiken

SweQA-bröstcancer arbetar med kvalitetssäkring av de analyser som används inom klinisk bröstcancerpatologi. Testen görs för hormonreceptorer, proliferationsmarkören Ki67 och HER2. SweQA-bröstcancer, har nu funnits i fyra år. **Hans Olsson**, patolog i Linköping, **Dorthe Grabau**, patolog i Lund och **Mårten Fernö**, professor i experimentell onkologi i Lund, samtliga från SweQA:s arbetsgrupp rapporterar här om resultatet från den senaste testomgången.

Den senaste tioårsperioden har efterfrågan på testning av behandlingsprediktiva markörer inom onkologin ökat. I Sverige finns det i dag cirka 30 patologilaboratorier där flertalet ägnar sig åt diagnostik av bröstcancer. SweQA-bröstcancer (Swedish quality assurance) är en intressegrupp för de som diagnostiserar och behandlar bröstcancer, det vill säga landets patologilaboratorier, onkolog- och kirurgkliniker. Fokus ligger specifikt på kvalitetssäkring av de analyser som används inom morfologisk diagnostik (patologi). SweQA bildades för fyra år sedan och ersatte då HER2-analysgruppen, som tillkom 1999 för att säkra kvaliteten på HER2-testerna vid bröstcancer.

Herceptin (trastuzumab) var vid den tidpunkten relativt nyligen godkänd för behandling av metastaserande bröstcancer i Sverige och det var ytterst angeläget att testerna som låg till grund för behandling med läkemedlet fungerade tillfredsställande. HER2-analysgruppen gjorde under flera års tid utskick med kvalitetstest till patologilaboratorierna i landet, där de fick utföra HER2-analyser och där man jämförde resultaten sinsemellan. Resultaten var initialt inte särskilt goda, men efterhand blev de riktigt bra med kappavärden på nära 1,0 mellan deltagarna (kappa 1 = total överensstämmelse, kappa 0 = helt avsaknad av överensstämmelse).

I samband med att SweQA ersatte HER2-analysgruppen tillkom även testning av andra prediktiva och prognostiska markörer, som hormonreceptorer och proliferationsmarkören Ki67. De senaste utskicken har gjorts i samarbete med Equalis AB, som ansvarar för kvalitetssäkring inom laboratoriemedicin i Sverige och som varit samordnare och administratörer. Till skillnad från de flesta andra som erbjuder kvalitets- testning av laboratorieanalyser, har SweQA alltid varit tydliga med att resultaten ska redovisas öppet, det vill säga deltagarna ska kunna ta del av varandras resultat.

"Erfarenheten visar att det oftare är skillnader i de rent laborativa resultaten än i bedömningarna."



TESTRESULTAT FÖR ER

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
1	100	100	25	95	50	100	0	80	100	80		0	0	90	0	0
2	100	100	80	95	60	100	0	80	98	80		0	0	95	0	0
3	95	100	80	90	80	95	0	80	95	80		0	0	90	1	0
4	100	100	50	80	60	100	0	50	95	0		0	0	80	0	0
5	95	100	60	80	50	95	0	60	100	5		0	0	90	0	0
6	100	100	40	90	60	100	0	30	100	0	0	0	0	90		
7	100	100	20	95	50	100	0	30	100	50		0	0	60	1	0
8	100	100	50	90	70	95	0	60	95	60		0	0	90	1	0
9	95	100	30	80	40	90	0	30	95	30	1	0	0	90	0	0
10	100	100	40	100	50	100	0	60	95	70		2	0	100	1	0
11	95	100	0	30	20	80	0	30	90	0		0	0	20	0	0
12	95	100	30	80	50	95	0	50	100	70		0	0	80	0	0
13	95	100	0	90	40	90	0	30	95	0		0	0	90	0	0
14	100	100	5	95	20	100	0	30	95	5		0	0	95	1	0
15	95	100	40	70	50	90	0	60	100	1	0	5	0	70	1	0
16	95	100	10	80	40	95	0	30	95	5	0	5	0	60	1	0
17	95	100	38	80	50	100	0	50	95	60		0	0	90	1	0
18	100	100	0	90	40	100	0	30	100	0		0	0	80	0	0
19	95	100	5	80	40	95	0	40	95	30		0	0	90	0	0
20	100	100	80	90	80	100	0	40	100	100		100	0	100	5	0
21	100	100	40	90	40	90	0	30	100	60		1	0	90	1	0
22	95	100	30	80	60	90	0	40	95	70		0	0	90	1	0
23	100	100	20	90	50	100	0	20	100	80		0	0	80	0	0
24	100	100	0	90	30	100	0	10	100	30	0	0	0	60	0	0
25	95	100	50	80	60	90	0	40	95	70		0	0	90	1	0
26	100	100	0	80	30	90	0	20	90	0		0	0	60	0	0
27	95	100	0	75	25	100	0	10	90	0		0	0	80	0	0
28	90	95	5	80	20		0	10	95	30		0	0	40	0	0
29	100	100	0	95	30	95	0	20	90	0		0	0	80	0	0

Tabell 1. Resultat från bedömning av ER. Siffrorna anger procent positiva cancerceller. Raderna i tabellerna 1–3 visar de 29 olika laboratorierna som var med på utskicket, kolumnerna representerar de 16 olika tumörerna. Några "rutor" saknar siffror och det beror på att alla tumörerna inte var tekniskt bedömbara (detta var mest tydligt för tumör nr 11).

Onkologer och kirurger ute på klinikerna har då också möjlighet att se resultaten, som finns tillgängliga på Equalis och Svenska bröstcancergruppen SweBCG:s hemsidor (inloggning krävs – via SweBCG representant).

2012 års utskick bestod av tre delar. Den första delen var ett kvalitetstest med sexton för deltagarna okända brösttumörer där varje enskilt laboratorium skulle analysera HER2-status, östrogenreceptorer (ER), progesteronreceptorer (PgR) och proliferationsmarkören Ki67.

Den andra delen var en populationsbaserad redovisning av utfallet av dessa markörer för förra året. Den tredje delen var en enkät med frågor om metoder och använda antikroppar, detta för att kunna koppla eventuella avvikelser mellan de deltagande laboratorierna till val av metoder och antikroppar.

SEDAN TIDIGARE KÄNT UTFALL

De sexton tumörerna i den första delen av utskicket hade sedan tidigare känt utfall för de olika markörerna som skulle

testas. Vid insamling av testmaterialet lades fokus på att få god variation i förväntat utfall. I dag är medvetenheten om betydelsen av preparatens fixeringsbetingelser stor, därför var det känt för de deltagande laboratorierna att alla tumörer hade likvärdig fixering.

Detta är inte minst viktigt då testet var av TMA-typ (tissue micro array), vilket betyder att samtliga sexton tumörer kunde administreras på ett objektsglas. TMA innebär att stansar tas från tumörens original-paraffinklossar och placeras i en och samma kloss för att kunna få en effektiv hantering av materialet och minska behovet av antalet snitt.

Varje laboratorium erhöll fem färdigsnittade ofärgade preparat, ett för vardera markören. Markörerna som skulle testas var ER, PgR, proliferationsmarkören Ki67 och HER2, den senare dels för test med immunohistokemisk (IH) metod men också med in situ hybridiseringsteknik (ISH). Varje enskilt laboratorium använde sina egna metoder, inklusive förbehandling och val av antikroppar.

TESTRESULTAT FÖR Ki67

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
1	20	13	49	19	9	29	27	15	37	17			36	38	9	
2	30	25	85	20	15	60	70	30	40	30		30	60	70	30	20
3	25	15	60	30	5	40	60	40	30	25		25	40	50	10	3
4	20	15	70	15	10	50	0	5	50	25		30	30	40	10	1
5	25	17	90	40	20	60	70	30	60	40		40	55	75	25	15
6	25	20	60	20	15	30	30	30	40	30		25	30	30	20	10
7	35	33	63	55	24	46	58	33	49	30		37	52	64	29	18
8	26	18	42	17	11	34	26	5	32	19		14	34	46	12	0
9	47	17	67	32	18	35	42	32	51	30	4	26	38	67	14	5
10	23	24,5	56	33	20	40	56	35,5	45	30,5		38	49	50	30	13
11	15	10	50	25	10	35	60	40	40	25		20	40	40	20	0
12	22	14	80	32	11	48	49	41	47	30		30	53	42	33	4
13	40	20	70	50	10	70	50	50	40	30		20	40	70	20	10
14	23	12	73	52	24	53	60	40	34	26		32	43	50	18	7
15	36	28	61	17	10	38	32	25	45	22	0	24	47	37	15	5
16	40	30	35	28	20	40	28	34	37	25	1	40	40	45	15	0
17	32	23	78	26	25	64	67	34	60	42		34	50	76	26	5
18		10	90	10	10	90	60	20	50	40		40	80	80	30	5
19		31	63	41	35	60	54	40	40	19		33	39	64	20	17
20	25	24	74	16	12	26	49	33	56	33		24	44	51	15	4
21	28	13	83	52	21	38	34	23	53	25		32	41	45	8	5
22		16	33	21	14	33	23	25	34	18		22	44	44		4
23	12	20	50	19	9	23	16	40	20	12		18	22	41	20	3
24		15	50	5	5	30	40	25	25	10	0	15	40	40		1
25	15	14	50	25	9	50	40	28	50	30	0	17	27	50		
26		17	50	22	11	28	35	23	21	17		16	30	26	16	5
27	26	15	64	8	10	31	59	31	44	21		29	35	45	13	4
28	59	49	76	50	41	60	70	50	54	58		49	62	62	42	28
29	35	18	72	10	6	33	55	28	30	25		16	47	72	10	

Tabell 2. Resultat från bedömning Ki67. Siffrorna anger procent positiva cancerceller. I övrigt se bildtext tabell 1.

Kvalitetstestet går ut på att dels kontrollera laboratoriets rent laborativa förmåga, dels granska hur man gör sina bedömningar av de gjorda färgningarna. Erfarenheten visar att det oftare är skillnader i de rent laborativa resultaten än i bedömningarna.

Resultatet från årets test pekar på att det föreligger en relativt god samstämmighet mellan landets patologilaboratorier avseende hormonreceptorer och HER2, med ett sammanlagt kappavärde på 0,83 för ER, 0,78 för PgR, 0,86 för HER2-ISH och 0,79 för HER2-IH. Detta är goda resultat då ett kappavärde över 0,80 anses som mycket bra. Däremot är det svårare att få en stabil bedömning av proliferationsmarkören Ki67 (för ER, Ki67 och HER2-IH se tabellerna 1–3).

Vid närmare analys av resultaten framkommer att det oftare är i den laborativa delen som det finns olikheter i resultat. Vissa laboratorier kan exempelvis få ett helt negativt utfall för ER medan andra kan få tydligt positivt svar (figur 1). Samtidig jämförelse av använda metoder och antikroppar visar att

det kan vara olika förbehandlingar och antikroppskloner som ger det variabla uttrycket. Det är då viktigt att kunna ta del av varandras erfarenheter om vad som verkar fungera bäst.

AVVIKELSER I BEDÖMNINGAR

Ki67 hade ett så pass lågt kappa värde som 0,46 (vid cut off 20 procent). Till skillnad från de övriga markörerna som testades ligger skillnaderna här också i avvikelser i bedömningarna, även om laboratorieresultaten varierar också för denna markör. Enligt anvisningar från KVASt (kvalitet och standardisering inom svensk patologi) ska Ki67 bedömas på 200 cancerceller. Av de redovisade siffrorna att döma var det uppenbart att inte alla hade följt den anvisningen, vilket till viss del säkert kan förklara de skillnader i utfall som förelåg.

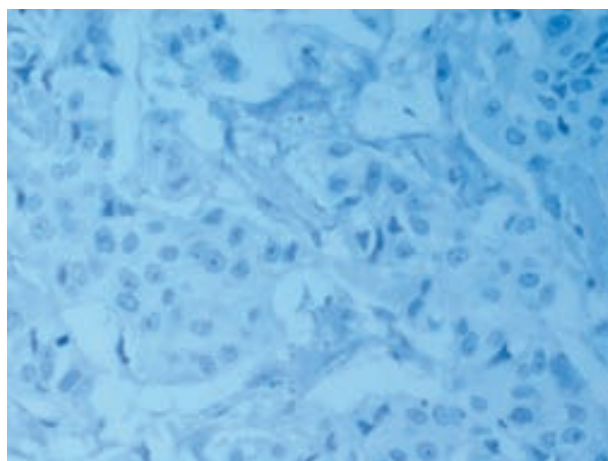
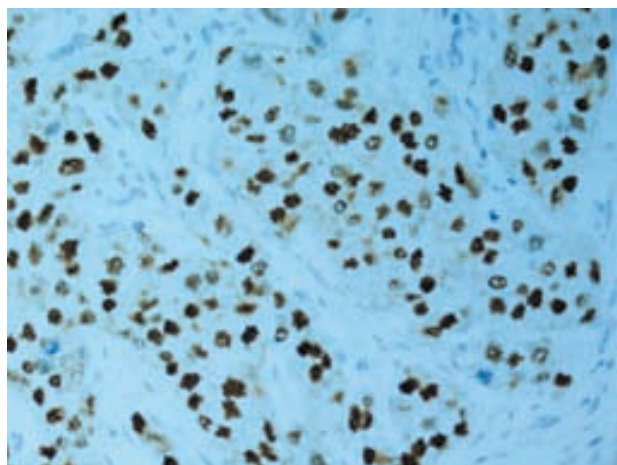
För Ki67 är det också viktigt att laboratorierna själva sätter sina gränsvärden. Det visade sig bland annat i det sämre resultatet för just Ki67, då gränser för alla sattes på mer eller mindre än 20 procent. Man vet i dag att det finns skillnader

TESTRESULTAT FÖR HER2-IH

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
1	1+	2+	3+	3+	1+	2+	0	3+	1+	0	3+	3+	3+	3+	3+	1+
2	1+	0	3+	3+	1+	2+	0	3+	2+	0	3+	3+	3+	3+	3+	1+
3	1+	0	3+	3+	0	2	0	3+	2+	0		3+	3+	3+	3+	1+
4	1+	0	3+	3+	1+	2+	1+	3+	1+	0		3+	3+	3+	3+	2+
5	2+	1+	3+	3+	1+	2+	1+	3+	2+	0	3+	3+	3+	3+	3+	1+
6	1+	0	3+	3+	1+	2+	0	3+	1+	0	3+	3+	2+	3+	2+	1+
7	2+	2+	3+	3+	1+	2+	1+	3+	2+	0	3+	3+	3+	3+	3+	1+
8	2+	1+	3+	3+	1+	2+	0	3+	1+	0		3+	3+	3+	3+	1+
9	1+	0	3+	3+	0	2+	0	3+	2+	0	3+	3+	3+	3+	3+	0
10	2+	1+	3+	3+	2+	2+	1+	3+	2+	0	3+	3+	3+	3+	3+	2+
11	1+	0	3+	3+	1+	2+	0	3+	2+	0	3+	3+	3+	3+	3+	2+
12	2+	1+	3+	3+	1+	2+	1+	3+	2+	0	3+	3+	3+	3+	3+	2+
13	1+	0	3+	3+	0	1+	0	3+	1+	0	3+	3+	3+	3+	3+	0
14	2+	0	3+	3+	1+	2+	1+	3+	2+	0	3+	3+	3+	3+	3+	1+
15	1+	1 +	3+	3 +	1+	2 +	1+	3+	2+	0	3+	3+	3 +	3 +	3 +	1+
16	2+	0	3+	3+	1+	2+	0	3+	2+	0	3+	3+	3+	2+	3+	2+
17	2+	1+	3+	3+	1+	2+	1+	3+	2+	0	3+	3+	3+	3+	3+	1+
18	+1	0	3+	+3	0	2+	0	3+	1+	0	3+	3+	3+	3+	3+	1+
19	1+	0	3+	3+	1+	2+	1+	3+	2+	0	3+	3+	3+	3+	3+	1+
20	1+	0	3+	3+	1+	2+	0	3+	2+	0		3+	3+	3+	3+	1+
21	1+	1+	3+	3+	0	2+	0	3+	2+	0	3+	3+	3+	3+	3+	0
22	1+	0	3+	3+	1+	2+	0	3+	2+	0		3+	3+	3+	3+	1+
23	1+	0	3+	2+	0	2+	0	3+	1+	0	3+	3+	3+	3+	3+	1+
24	3+	2+	3+	3+	1+	2+	1+	3+	2+	0		3+	3+	3+	3+	1+
25	1+	0	3+	3+	1+	2+	0	3+	2+	0	3+	3+	3+	3+	3+	1+
26	1+	0	3+	3+	1+	2+	0	3+	2+	0	3+	3+	3+	3+	3+	1+
27	2+	0	3+	2+	1+	2+	0	3+	2+	0		3+	2+	3+	3+	1+
28	1+	0	3+	3+	0	2+	1+	3+	1+	0	3+	3+	3+	3+	0	0
29	1+	0	3+	3+	1+	2+	0	3+	1+	0		3+	3+	3+	3+	1+

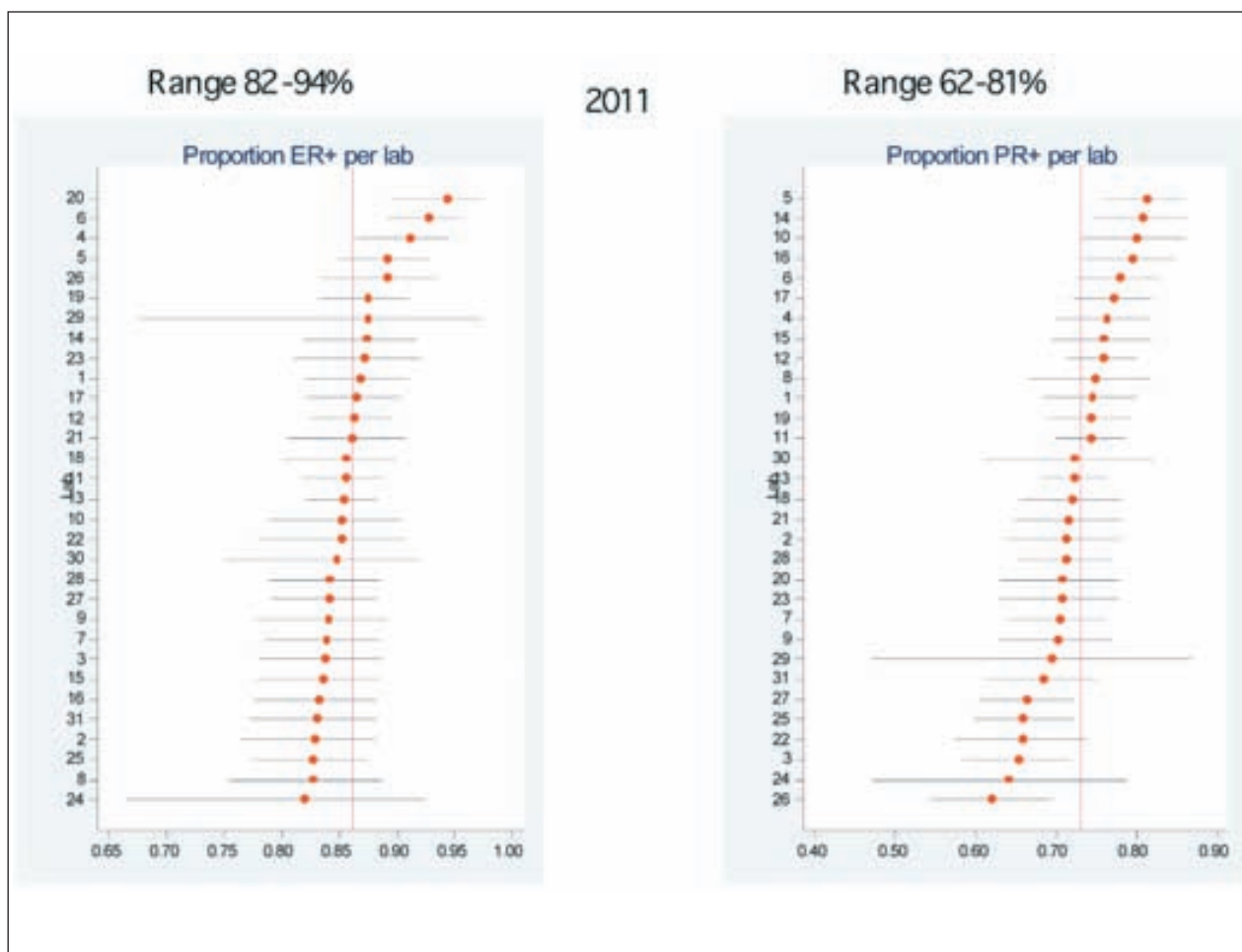
Tabell 3. Resultat från bedömning av HER2-IH. Bedömningsgraderna är de sedvanliga för HER2-immunohistokemi där 0 och 1+ är negativ, 2+ är oklar/borderline och 3+ är positiv, (för 2+ och 3+ rekommenderas kompletterande analys med in-situ hybridiseringsmetod). I övrigt se bildtext tabell 1.

JÄMFÖRELSE ER-INFÄRGNING TVÅ LABORATORIER



Figur 1. Exempel på två olika laboratoriers ER-färgning av samma tumör (brun kärninmärkning = positiv reaktion). Ett laboratorium fick nära 100 procent ER-positivitet samtidigt som ett annat laboratorium hade en helt negativ reaktion.

POSITIVA UTFALL AV HORMONRECEPTORER



Figur 2. Antalet positiva utfall av hormonreceptorer på de 31 patologilaboratorierna i landet. Gränsen för positiv är satt vid 10 procent för såväl ER som PgR. Röd punkt visar procent positiva fall per avdelning. Den lodrätta röda linjen visar genomsnittlig procent positiva fall för alla avdelningar. Den vågräta linjen, en för varje laboratorium, täcker med 95 procent (95% CI) sannolikhet den okända sanna proportionen positiva fall – ju fler bedömda fall desto snävare intervall. Om 95% CI för en avdelning innefattar riksgenomsnittet (lodrätta röda linjen) så är resultatet inte heller signifikant skilt från riksgenomsnittet.

för Ki67 mellan olika laboratorier och de måste själv testa fram det gränsvärde som ska gälla för det egna laboratoriet, vilket brukar vara runt 20 procent även om det alltså finns avvikelser från denna siffra.

En tredjedel av bröstcancerfallen ska hamna i gruppen hög proliferation. Det är viktigt att onkologerna och kirurgerna själva vet om denna procedur och känner till var gränsen sätts för "hög proliferation" testat med Ki67, på det laboratoriet som genomför analysen.

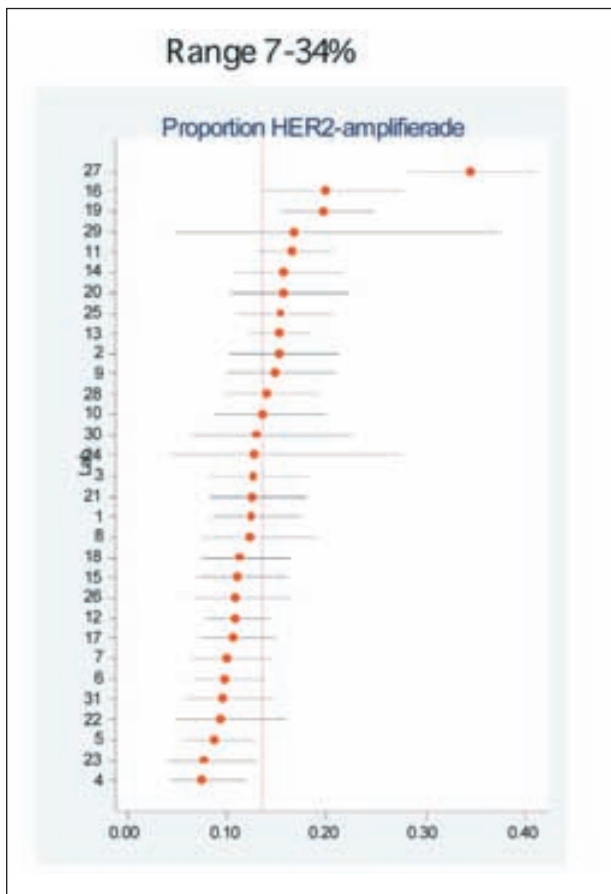
Vi uppmuntrar onkologer och kirurger att ifrågasätta riktigheten i patologilaboratoriernas analyser, även om man självklart ska kunna känna säkerhet i att de levererar korrekta resultat. Det är tyvärr inte genomförbart att över tiden vara helt stabil i sina analyser. Ett fortlöpande kvalitetsarbete av den typ som SweQA representerar förbättrar dock förutsättningarna för ett pålitligt testresultat vid undersökning av markörer relaterade till bröstcancer.

INSAMLING AV STATISTIK

I den andra delen av SweQA:s utskick ingår insamling av statistik över olika markörers utfall i Sverige för år 2011. Till stora delar har siffrorna hämtats från INCA (informationsnätverk för cancervården) men några laboratorier har själva lämnat uppgifter om utfallet i sitt upptagningsområde. Statistik av denna typ kan i viss mån verka som kvalitetsindikatorer. Alltför stora avvikelser från landets genomsnitt bör ifrågasättas, i synnerhet om de avviker över tiden (figur 2–3).

Här förekommer olika frekvenser av utfall mellan olika delar av landet. Mest slående är det för antalet HER2-amplifierade fall där den lägsta frekvensen är 7 procent amplifierade fall och den högsta hela 34 procent amplifierade fall, men diskrepanserna är i många fall inte signifikanta. Man bör dock analysera vad skillnaderna beror på, kanske är de orsakade av felrapportering till INCA eller är de ett reellt faktum? Även här uppmuntrar vi alla onkologer och kirurger att fundera kring hur "deras statistik" står sig i förhållande till riksgenomsnittet.

ANTALET HER2-AMPLIFIERADE TUMÖRER



Figur 3. Antalet HER2-amplifierade tumörer på de 31 olika patologi-laboratorierna i landet. I övrigt se bildtext figur 2.

FRAMTIDEN FÖR SWEQA

Kvalitetsarbetet inom området bröstcancerdiagnostik kommer att fortsätta inom SweQA. Man kan göra denna typ av kvalitetsarbete på olika sätt. Det finns i dag fler internationella kvalitetssäkringsorganisationer (ex NordiQC och UK-Nequas) som gör ett väldigt bra arbete med att framförallt optimera protokoll för de antikroppar som här är aktuella och de fyller den funktionen på ett utmärkt sätt.

SweQA-bröstcancer står bland annat för att olika personal-kategorier (biomedicinska analytiker och patologer) inom laboratoriemedicin och andra specialiteter inom bröstcancervården får möjlighet att diskutera de problem som finns vid analyser av bröstmarkörer. Den funktionen anser vi vara ytterst värdefull och vi hoppas på att årligen kunna återkomma med någon form av kvalitetstest för landets patologi-laboratorier och uppföljande möte med deltagare från flera specialiteter.

SWEQA-BRÖSTCANCER ARBETSGRUPP.

Arbetsgruppen består av representanter från olika yrkesgrupper och specialiteter. Man har arbetsgruppsmöten cirka fyra gånger per år då man planerar för kommande kvalitetsutskick, diskuterar förbättringsarbete och planerar inför det årliga så kallade "stormötet" som vanligtvis brukar ha ca 50 deltagare. För att aktivera fler i kvalitetssäkringsarbetet byts medlemmarna i arbetsgruppen regelbundet ut.

Våren 2012 bestod arbetsgruppen av följande deltagare:

Mårten Fernö, professor, Lunds universitet (sam-mankallande)
Ann Olsson, BMA patologi, Karolinska universitets-sjukhuset
Alexandra Kolaric, BMA patologi, Universitetssjuk-
huset Örebro
Cecilia Winge, BMA patologi, Aleris Medilab Täby
Anikó Kovács, patolog, Sahlgrenska universitets-
sjukhuset Göteborg
Dorthe Grabau, patolog, Lunds universitetssjukhus
Hans Olsson, patolog, Linköpings universitetssjuk-
hus
Tomasz Bujny, patolog, Sundsvalls sjukhus
Sara Baker, forskningsingenjör, Lunds universitet
Thomas Hatschek, onkolog, Karolinska universitets-
sjukhuset
Barbro Linderholm, onkolog, Sahlgrenska universi-
tetssjukhuset, Göteborg
Elisabeth Hagberg, kirurg, Sahlgrenska universitets-
sjukhuset, Göteborg

I samband med utskick av prov och bearbetning av resultat får SweQA stor hjälp av laboratorieingenjör Kristina Lövgren som preparerar TMA och docent Pär-Ola Bendahl som gör de statistiska beräkning-arna.

Kostnaden för verksamheten är stor. De senaste årens om-kostnader har finansierats genom generöst bidrag från Bröst-cancerföreningarnas riksorganisation (BRO) förutom att var-je patologi-laboratorium själva har fått betala en avgift för att delta. Vi hoppas att fortsatta aktiviteter inom SweQA inte ska stoppas på grund av ekonomiska hinder då kvalitetssäkring är av yttersta vikt, inte minst gäller detta för de bedömning-ar som görs och de metoder som används inom bröstcancer-diagnostiken.

DORTHE GRABAU, PATOLOG, SKÅNES UNIVERSITETSSJUKHUS, LUND

HANS OLSSON, PATOLOG, LINKÖPINGS UNIVERSITETSSJUKHUS, HANS.OLSSON@LIO.SE

MÅRTEN FERNÖ, PROFESSOR I EXPERIMENTELL ONKOLOGI, SKÅNES UNIVERSITETSSJUKHUS, LUND

Fragminförpackningarna får nytt utseende för att minska risken för förväxlingar



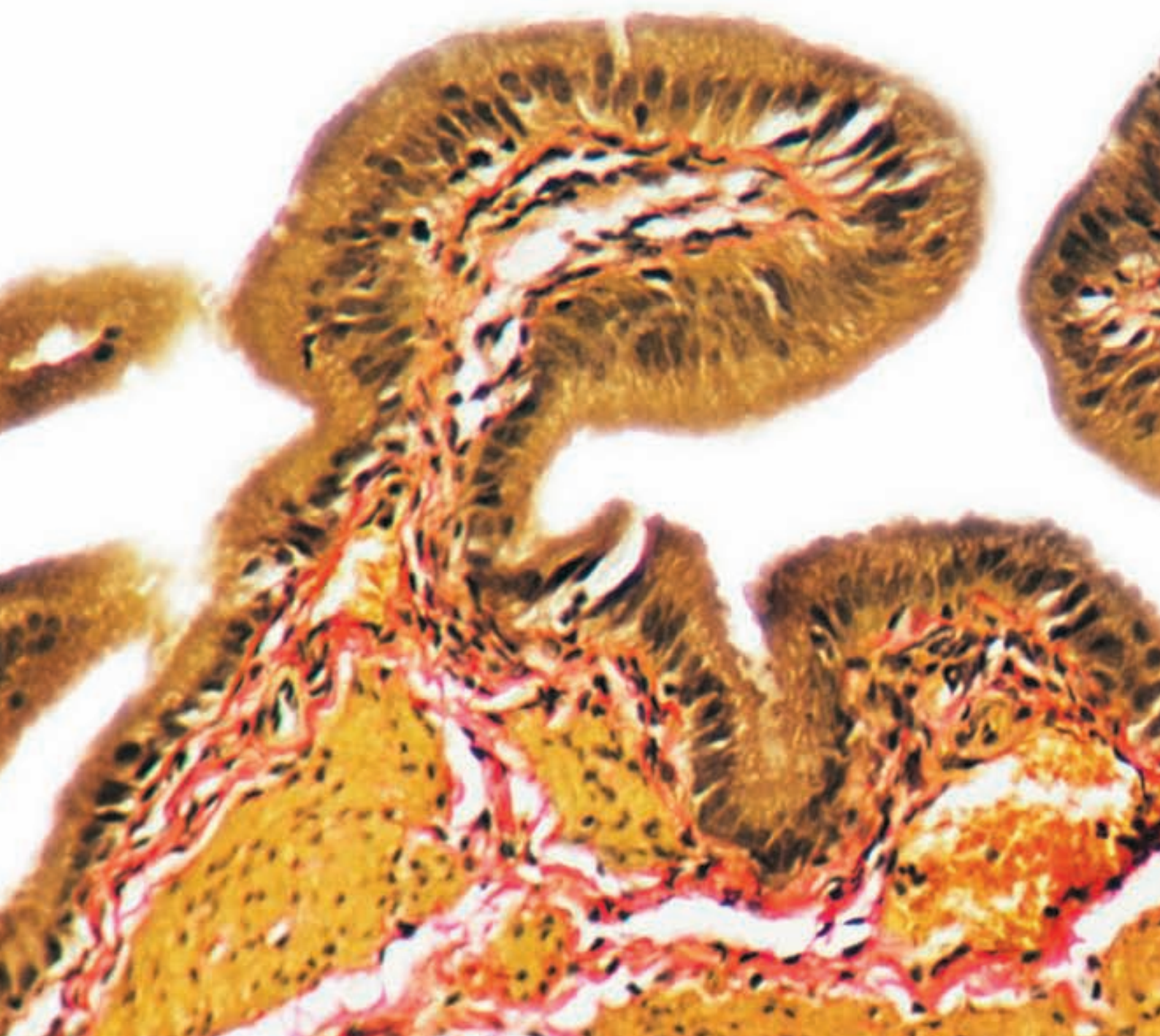
Uppdaterad info om bytet finns på: www.fragmin.se/forpackningar

Fragmin® (dalteparinnatrium). Rx. Ingår i läkemedelsförmånen. **Godkända indikationer:** 1. Behandling av akut djup ventrombos och lungemboli när trombolytisk behandling eller kirurgi inte är aktuell. 2. Cancerpatienter: Behandling och sekundär-prevention av djup ventrombos och lungemboli. 3. Trombosprofylax vid kirurgi. 4. Profylax till patienter med kraftigt ökad risk för venös tromboembolism och som är tillfälligt immobiliserade p.g.a. akut sjukdomstillstånd som t.ex. hjärtsufficiens, andningsinsufficiens, allvarlig infektion. 5. Instabil kranskärlssjukdom (instabil angina och icke Q-vågsinfarkt). 6. Trombosprofylax-antikoagulation vid extrakorporeal cirkulation under hemodialys och hemofiltration. **Kontraindikationer:** Överkänslighet för Fragmin eller andra lågmolekylära hepariner och/eller heparin t.ex. tidigare konstaterad eller misstänkt immunologiskt medierad heparininducerad trombocytopeni (typ II). Akut gastroduodenalt ulcus och hjärnblödning eller annan aktiv blödning. Svår koagulationsrubbning. Septisk endokardit. Skador och operationer i centrala nervsystemet, öga och öra. Punktion av spinalkanalen och samtidig behandling med höga doser Fragmin (såsom vid behandling av akut djup venös trombos, lungemboli och instabil kranskärlssjukdom). Epidural anestesi under förlossning är absolut kontraindicerat hos kvinnor som behandlas med antikoagulantia. Hos gravida kvinnor har halveringstider på 4-5 timmar uppmätts under den sista trimestern. **Styrkor:** 2500 IE/ml, 10000 IE/ml, 25000 IE/ml. **Förpackningar och priser:** se fass.se. För gällande priser på sjukhusartiklar på rekvisition, se regionala upphandlingsavtal. Datum för senaste översyn av produktresumén 2011-09-30. För mer information se www.fass.se.

GALLBLÅSECANCER

svårt att diagnostisera

Gallblåsecancer föregås i nästan alla fall av gallblåsepolyper, men eftersom några procent av befolkningen faktiskt har polyper i gallblåsan och de flesta av dessa förblir ofarliga livet ut är förstadium till cancer svårtydda. Korrelationen mellan prevalensen av gallsten och incidensen av gallblåsecancer är dessutom mycket svagare än vad man tidigare angivit. Det finns heller inga symtom som tyder på tidig gallblåsecancer, vilket också gör diagnosen svår. Här gör professor **Åke Andrén-Sandberg**, Gastrocentrum kirurgi vid Karolinska universitetssjukhuset en översikt över gallblåsecancer.



Gallblåsecancer är knappast något stort problem i vår del av världen, till skillnad från exempelvis i Chile och i nordvästra delen är Indien där denna cancerform är en av de vanligaste. Liksom i vårt land förekommer gallblåsecancer i dessa länder i två helt olika former, vilka har sin grund mer på vilket sätt de upptäcks än att skillnaderna är biologiskt betingade.

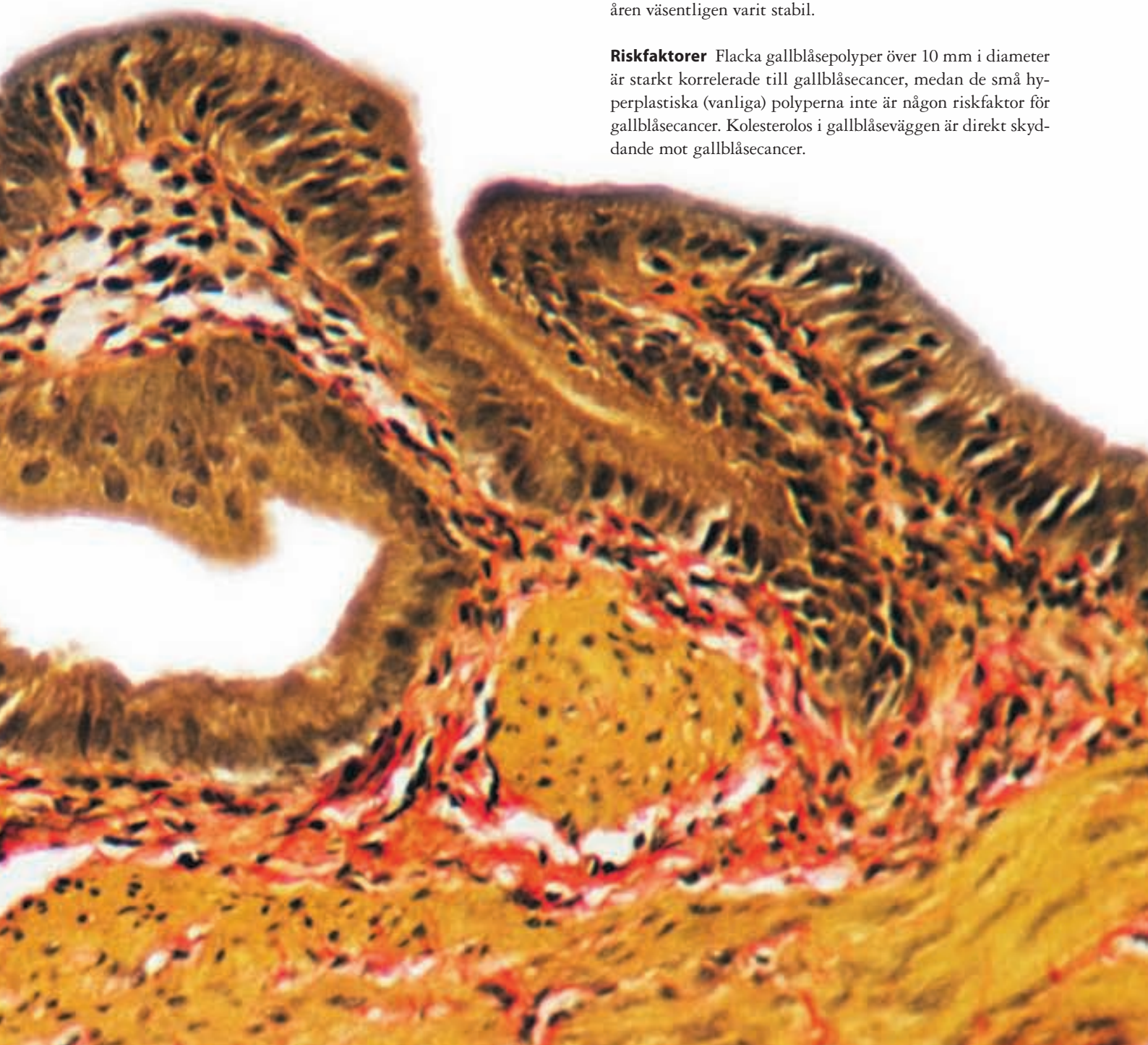
Den ena formen är den symtomatiska cancerformen, vilken upptäcks först i sent skede och som då nästan aldrig är botbar och ger en mycket kort överlevnadstid. Den andra formen är den som upptäcks vid kolecystektomi på grund av gallstenssjukdom. I de fallen rör det sig vanligen om tidiga stadier där prognosen kan vara mycket god. Tyvärr redovisas oftast de båda formerna tillsammans, vilket kan ge en dålig uppfattning om båda sjukdomarnas art, grad och behandling.

INDIKATION, RISK OCH HISTOPATOLOGI

Incidens Vid kolecystektomi på indikation akut eller kronisk kolecystit kan man förvänta sig att vid mikroskopisk undersökning finna gallblåsecancer i cirka en procent av fallen. I cirka hälften av dessa fall förelåg ingen cancermisstanke preoperativt. Cancer som upptäcks incidentellt på detta sätt har en mycket bättre prognos än de som diagnostiserats eller misstänkts preoperativt eftersom de har ett lägre stadium vid diagnos.

År 2010 rapporterades 163 fall av gallblåsecancer till det svenska cancerregistret, varav 35 män och 128 kvinnor. Det tidigaste fallet inträffade i åldersgruppen 40–44 år, medianåldern för män låg i åldersgruppen 75–79 år och medianåldern för kvinnor i gruppen 70–74 år. Den åldersstandardiserade incidensen per 100 000 invånare var 0,7 för män och 2,7 för kvinnor, vilket innebär att ett "normalsjukhus" med 200 000 invånare i sitt upptagningsområde förväntas möta cirka sju nya fall per år. Incidensen har under de senaste 20 åren väsentligen varit stabil.

Risikfaktorer Flacka gallblåsepolyper över 10 mm i diameter är starkt korrelerade till gallblåsecancer, medan de små hyperplastiska (vanliga) polyperna inte är någon riskfaktor för gallblåsecancer. Kolesterolos i gallblåseväggen är direkt skyddande mot gallblåsecancer.



Den tidigare etablerade "sanningen" att gallsten ger upphov till gallblåsecancer är dåligt underbyggd. Det finns ingen korrelation mellan prevalensen av gallsten i ett land och incidensen gallblåsecancer (däremot har nästan alla patienter med gallblåsecancer gallsten), men risken för att missa gallblåsepolyper i en gallblåsa full med konkrement är naturligtvis större. Inte heller porslinsgallblåsa är säkert korrelerad till gallblåsecancer, och om det finns någon överrisk är denna mycket liten.

Koledokuscystor och onormal pankreas-gallgångsfusion disponerar definitivt för gallblåsecancer.

Chilipeppar är associerat med gallblåsecancer, medan diabetes, övervikt och det metabola syndromets inverkan på gallblåsecancerutvecklingen tycks kliniskt betydelselöst.

Kvinnliga könshormoner har sannolikt inte någon betydelse för utveckling av gallblåsecancer och inte heller Helicobacter-infektion tycks spela någon avgörande roll för utveckling av gallblåsecancer.

"Att den kirurgiska handläggningen är botande i de tidigaste stadierna är klart, men det är lika klart att kirurgi inte är tillräckligt i de mest avancerade fallen."



Histopatologi Gallblåsecancer är i så gott som samtliga fall adenokarcinom. De enstaka andra tumörformer som finns (inklusive endokrina tumörer) är så ovanliga att man alltid bör utgå från att det rör sig om adenokarcinom. Det har beräknats att tiden från den påvisbara metaplastiska förändringen i mukosan till gallblåsecancer är cirka tio år.

I resekel gallblåsecancer är intrahepatisk lymfspridning den viktigaste metastaseringsvägen. Det är direkt ovanligt med makro- eller mikroskopisk växt av gallblåsecancer ner i ductus cysticus. Leverparenkymets tjocklek mellan höger levergång och gallblåsehalsen är endast 1–3 mm, vilket gör att inväxt i gallgångarna sker relativt tidigt.

Adenom i gallblåsan är förhållandevis sällsynta men canceromvandlas i vart fjärde fall. Adenomyomatos är däremot en så gott som alltid benign förändring, men kan vara svår att differentialdiagnostisera från adenom.

Melanom, lymfom och neuroendokrina tumörer (carcinoider) bör övervägas att ges speciell behandling i förhållande till "vanlig" gallblåsecancer. Skivepitelcancer, sarkomatös cancer, leiomyokarcinom, metastaser till gallblåsan etc behandlas som "vanlig" gallblåsecancer.

Symtom Det finns inga symtom som tyder på tidig gallblåsecancer. Avancerad gallblåsecancer ger likartade symtom som avancerad levercancer.

DIAGNOS OCH BEHANDLING

Diagnostik I normalfallet används modern datortomografi-teknik för att diagnostisera och stadiindela gallblåsecancer. PET och PET-CT har visats ändra bedömningen av modern CT i några procent av fallen, men rekommenderas för närvarande inte på grund av för hög frekvens falskt positiva. Ultraljudsundersökning har hög sensitivitet för gallblåsesten men är betydligt sämre på att diagnostisera gallblåsecancer, respektive att differentialdiagnostisera tidig gallblåsecancer från kronisk kolecystit.

Finnålsbiopsi av potentiellt resekel gallblåsecancer rekommenderas inte eftersom det ökar risken för spridning. Huruvida man skall biopsiera icke-resekel cancer kan diskuteras – sannolikheten att avancerad gallblåsecancer inte skulle vara adenokarcinom är mycket liten.

Kirurgisk behandling Profylaktisk kolecystektomi (extirpation av gallblåsan vid påvisad gallblåsesten) är inte kostnadseffektivt. Den som förespråkar kolecystektomi på denna grund kommer med stor sannolikhet att förorsaka fler svåra komplikationer av operationen än vad som kan balanseras mot tidig diagnostik och behandling av gallblåsecancer.

Först om man kan säkerställa vilka tidiga förändringar som påvisas av ultraljudsundersökning och som obehandlade leder till cancer, bör kolecystektomi på denna indikation övervägas. Polypinnehållande gallblåsor bör däremot opereras bort om polypen är enstaka och större än 10 millimeter eller är flack – man bör dock väga in patientens allmäntillstånd och riskerna vid operation innan beslutet tas.

I stadium T1a – det vill säga cancrar som upptäckts vid histopatologisk undersökning av preparat efter kolecystektomi, utan växt in i muskellagret och utan lymfkörtelmetastaser – är enbart bortopererande av gallblåsan tillräcklig terapi. Om däremot cancerväxten går igenom muskellagret

rekommenderas oftast en rutinmässigt utvidgad kolecystektomi med resektion av leversegment 4B och 5 och utrymning av hepatoduodenala ligamentet. Det finns dock delade meningar om värdet av detta i världslitteraturen, men i Sverige tillämpas oftast denna strategi förutsatt att patientens allmäntillstånd är sådant att en begränsad leverresektion är tillräddlig.

I *stadier T1b till och med T3* bör patienterna rekommenderas kolecystektomi plus resektion av de extrahepatiska gallvägarna (och den periduktala vävnaden), D2 lymfkörtelresektion och resektion av leversegment 4 och 5 – fortsatt förutsatt att patienten kan tåla operationen. Ju högre stadier, desto mindre blir sannolikheten att man kan ge långtidsbot. Patienter med cancerväxt genom gallblåsans serosa har definitivt sämre prognos, men bör erbjudas samma behandling som patienter i stadium T2 eftersom det finns patienter som botats genom dessa åtgärder.

Patienter i *stadium T4* skall för närvarande inte erbjudas kurativt syftande kirurgi, utom i enstaka fall på speciellt erfarna och forskningsinriktade kliniker om det finns speciella skäl. De redovisade resultaten av detta är dock över lag dåliga.

Det är inte visat att resultaten blir sämre av att gallblåse-resektionen görs i en första operation och övriga resektioner i en andra operation inom rimlig tidsrymd (men det kan vara en fördel för patienten med en samlad operation) om detta sker komplikationsfritt. Eftersom det alltid finns en viss risk för peroperativt gallblåseläckage och postoperativa gallgångsläckage rekommenderas dock om möjligt en-seansförfarande.

Rekommendationerna skiljer sig inte åt avseende patienter där diagnosen ställs först vid mikroskopisk undersökning jämfört med de där man ställer diagnosen pre- eller peroperativt; TNM-stadiet är vägledande i dag.

Det finns studier som talar för att man skall göra diagnostisk laparoskopi både i fall med misstänkt gallblåsecancer och inför utvidgad resektion efter kolecystektomi som visat cancer, för att säkerställa att det inte finns spridning utanför det direkta gallblåseområdet. Eftersom det beskrivits metastaser i ärr efter porthål vid laparoskopi hos patienter som därefter varit potentiellt möjliga att radikaloperera för verifierad gallblåsecancer rekommenderar många rutinmässig excision av laparoskopii-ärren.

Huruvida en utvidgad resektion efter kolecystektomi som visat cancer, lika bra kan göras laparoskopiskt som öppet kan inte bedömas med utgångspunkt från dagens vetenskapliga litteratur.

Utvidgad leverresektion är indicerad i vissa fall, exempelvis om höger leverartär är involverad i tumörvävnaden och vid inväxt i levern mot höger pedikel.

Kemoradioterapi Det finns i dag ingen adjuvant behandling som evidensbaserat kan rekommenderas efter radikalopererad gallblåsecancer. Det är dock önskvärt att möjligheten utvärderas, främst genom randomiserade studier av patienter i stadium T2 och T3.

Cytostatikastudier av gallblåsecancer är ofta kombinerade med studier av gallgångscancer, vilket gör värdet av den tillgängliga litteraturen svårbedömd. De positiva serier (främst med gemcitabin och kombinationer med gemcitabin) som finns redovisar oftast mycket begränsade positiva resultat och påtagliga biverkningar. Dock finns det redovisat komplett respons i enstaka fall.

Det är önskvärt att patienterna som bedöms klara cellgiftsbehandling inkluderas i randomiserade studier för att öka kunskapen inom området.

DE STÖRSTA UTMANINGARNA

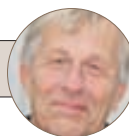
Naturligtvis är det viktigt med tidig diagnostik, men just vid gallblåsecancer behövs i första hand mer kunskap om hur de tillfälliga fynden av exempelvis polyper skall tolkas. Det är inte möjligt av resursskäl att regelbundet följa upp alla med gallblåsepolyper, men hur vi väljer ut de som skall följas upp – och särskilt de som skall opereras – på vetenskaplig grund återstår ännu att klarlägga.

Vid skälig misstanke om malignitet i gallblåsan skall patienten opereras på en klinik där man regelbundet utför leverresektioner – men vad som är "skälig misstanke" är inte alltid lätt att fastställa.

Att den kirurgiska handläggningen är botande i de tidigaste stadierna är klart, men det är lika klart att kirurgi inte är tillräckligt i de mest avancerade fallen. Här behövs underlag för att kunna sätta in adjuvant behandling, och samtidigt behövs medicinsk behandling för patienter med icke-resekel gallblåsecancer.

Slutligen kan man önska att vetenskapliga rapporter stratifierade mellan cancerstadium som diagnostiseras i symtomatiskt stadium och de som är överraskningsfynd vid operation eller kanske till och med vid histopatologisk undersökning. Detta är en intellektuell och moralisk utmaning som förhindras av att bästa sättet att redovisa goda resultat är att få med så många som möjligt av de patienter som upptäckts i presymtomatiskt stadium – och vi vill väl alltid redovisa goda resultat.

ÅKE ANDRÉN-SANDBERG, PROFESSOR, GASTROCENTRUM KIRURGI, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET,
AKE.ANDREN-SANDBERG@KAROLINSKA.SE



ASCO 2012 – nya läkemedel

Konjugat mellan antikropp och cellgift årets höjdpunkt

Den största uppmärksamheten bland nya läkemedel vid årets ASCO väckte det nya antikroppskonjugatet T-DM1, som sannolikt kommer att följas av fler liknande läkemedel. Inom immunterapin noterades tidiga och uppmuntrande fynd med PD- och PD-L1-antikroppar som aktiverar T-celler genom att blockera bromsreceptorer på T-celler. Studier med MEK-hämmare pekar mot nya behandlingar av RAS-muterade tumörer. Här kompletterar professor **Arne Östman**, Karolinska institutet, förra numrets presentationer från ASCO med en översikt över nya läkemedel.

Repertoaren av målriktade cancerläkemedel var för tio år sedan begränsad till imatinib och trastuzumab. Sedan dess har antalet godkända cancerläkemedel av denna nya typ ökat till närmare tjugo preparat med vitt skilda verkningsmekanismer.

Efter trastuzumab och imatinib, som båda verkar genom att blockera signalering i maligna celler, har läkemedel dykt upp som verkar genom att störa tumörangiogenes (till exempel bevacizumab, sunitinib och sorafenib), genom att blockera osteoklaster i benmetastasering (denosumab) eller genom att aktivera T-celler (ipilimumab). Blockering av proteinnedbrytning har validerats som verkningsmekanism genom effekterna av bortezomib i myelom.

Vidare har trastuzumab och imatinib visat kurativa effekter vid adjuvant behandling i bröstcancer och GIST. En

viktig utveckling som nu genomsyrar många studier är principen om matchning mellan läkemedel och molekyllära undergrupper av tumörer, där utvecklingen av EGFR- och ALK-hämmare som nya behandlingar för undergrupper av lungcancer är ett exempel.

På årets ASCO fortsatte denna steg för steg-utveckling mot effektivare medicinska cancerbehandlingar. Följande introducerar och sammanfattar ett urval av studier med originalitet och högt nyhetsvärde.

ANTIKROPPSKONJUGAT GER EFFEKT

Närmare ett sekel har gått sedan Paul Ehrlich presenterade sin idé om en "magic bullet"-behandling för cancer. Denna idé innebär en behandling som kombinerar målsökning till cancerceller med frisättning av ett celldödande medel vid tumören.



*"Ytterligare lovande
resultat för melanom
rapporterades i en
studie som undersökte
kombinationsbehand-
ling med MEK- och
RAF-hämmare."*

Utvecklingen av monoklonala antikroppar riktade mot proteiner som överuttrycks på maligna celler, som trastuzumab och cetuximab, har gjort dessa förhoppningar mer realistiska. Inom behandling av hematologiska maligniteter finns redan exempel på antikropps-konjugat som verkar enligt dessa principer; till exempel CD20-antikroppar kopplade till radioaktiva isotoper och kemoterapikonjugerade CD30-antikroppar. På årets ASCO-möte redovisades den första positiva fas III-studien enligt denna princip för solida tumörer.

- EMILIA-studien, som presenterades som abstrakt 1 på plenarsessionen, rapporterade om effekterna av ett trastuzumabkonjugat, T-DM1. Denna substans prövades som andra linjens behandling i HER2-positiv bröstcancer i en jämförelse med kombinationen capecitabin/lapatinib. Antikroppsbehandling visade en tre månader längre progressionsfri överlevnad i studien som omfattade mer än 900 patienter. Preliminära analyser av total överlevnad redovisades med ett HR på 0,62.

T-DM1 är ett konjugat av trastuzumab och mikrotubulihämmaren DM1. De två komponenterna är kovalent kopplade vilket innebär att DM1 endast frisätts och verkar i de celler som tagit upp antikroppen (figur 1). T-DM1 beva-

rar därigenom de effekter som trastuzumab har, och lägger därtill en lokalt verkande effekt av DM1.

Studien kommer sannolikt att följas av en serie försök där T-DM1 prövas i sammanhang där trastuzumab tidigare visat effekt, som tidig bröstcancer och spridd magcancer. Framgångarna med denna substans kommer säkert också att innebära att en serie andra antikropps-konjugat kommer att prövas.

- RAS var en av de först upptäckta onkoproteinerna. Den förekommer i muterad form i undergrupper till en rad vanliga tumörformer som melanom, lung-, kolorektal- och pankreascancer. Denna proteinfamilj med tre medlemmar (N-RAS, K-RAS och H-RAS) fungerar normalt som en viktig komponent i intracellulär signalering efter aktivering av tillväxtfaktorreceptorer. De muterade formerna som återfinns i tumörer, oftast med mutationer i position 12, 13 eller 62, kännetecknas av en tillväxtfaktoroberoende hög aktivitet som driver celltillväxt.

Några läkemedel som verkar genom direkt blockering av RAS-proteiner har ännu inte utvecklats. I frånvaro av direkta RAS-hämmare har i stället förhoppningar knutits till substanser som verkar nedströms RAS-proteinet i signaleringen, särskilt proteinkinaset MEK. Årets ASCO-möte presenterade en serie

studier där olika MEK-hämmare prövats i patienter med RAS-muterade tumörer. Två av dessa studier undersökte effekten av MEK-hämmare i lungcancer och melanom (abstrakt 8511 och 7503).

Lungcancerstudien redovisade resultat från en randomiserad fas II-studie som jämförde effekten av docetaxel enbart med docetaxel tillsammans med MEK-hämmaren selumetinib (AZD6244, ARRY-142866) i mer än 400 patienter med tidigare behandlad metastatisk icke-småcellig lungcancer. Bland de randomiserade patienterna uppvisade drygt 80 RAS-mutationer. Analys av resultaten i de RAS-muterade tumörerna visade signifikant bättre responsfrekvens och progressionsfri överlevnad (5,3 månader jämfört med 2,1 månader) i gruppen som fått MEK-hämmare. I den efterföljande diskussionen noterades att detta var den första randomiserade studie som visat effekt av någon form av målriktad behandling i RAS-muterade tumörer.

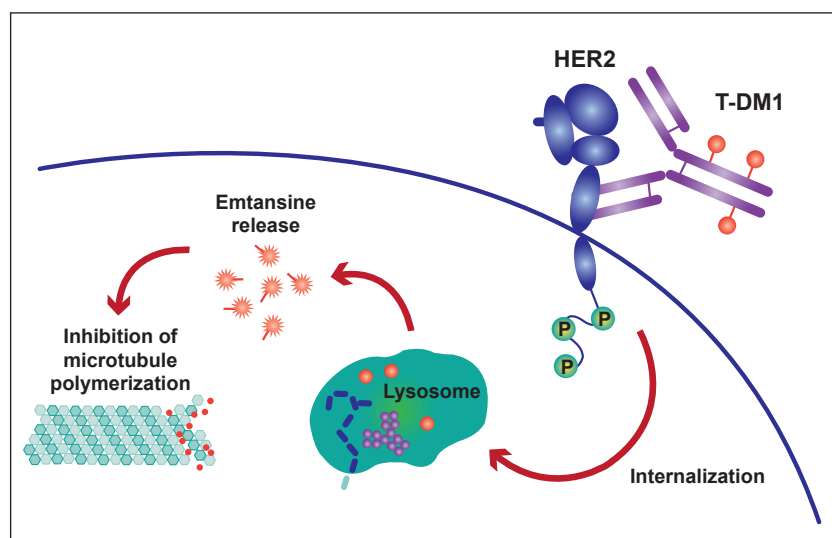
I melanom förekommer RAS-mutationer i cirka 20 procent av fallen, vilket utgör ungefär en tredjedel av de fall som inte har RAF-mutationer. Den studie som redovisades i år omfattade 30 fall med tidigare behandlat N-RAS-muterat melanom som behandlats med MEK-hämmaren MEK612 (abstrakt 8511). Denna studie redovisade responsfrekvenser på cirka 20 procent för denna grupp av tumörer och en genomsnittlig progressionsfri överlevnad på cirka 3,5 månader för denna undergrupp för vilken det inte tidigare finns några positiva data med målriktade behandlingar.

Sammantaget visar dessa studier, tillsammans med nyligen publicerade rapporter^{1,2}, att MEK-hämmare uppvisar aktivitet i RAS-muterade tumörer. Hög fortsatt aktivitet inom detta område är att vänta.

BLOCKERING AV RAF GODKÄND

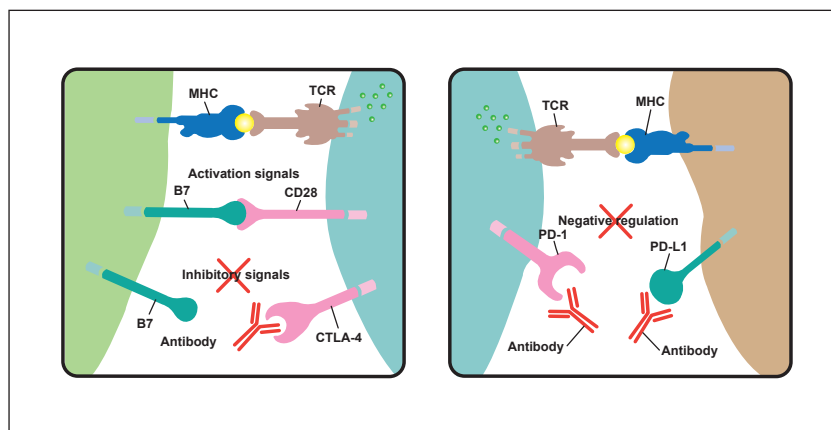
- Blockering av RAF är nu en godkänd och etablerad behandlingsform för RAF-muterat metastatiskt melanom, baserat på resultaten från fas III-studier med vemurafenib. På årets ASCO rapporterades resultaten från en ny fas III-studie med en annan RAF-hämmare, dabrafenib. Resultaten är nu också publicerade i NEJM³. Effekterna var liknande de som tidigare noterats med vemurafenib och

T-DM1:S VERKNINGSMEKANISM



Figur 1. Schematisk illustration av T-DM1 och dess verkningsmekanism. T-DM1 är ett konjugat mellan HER2-antikroppen trastuzumab och ett mikrotubuliriktat läkemedel DM1. Denna substans aktiveras genom frikoppling från trastuzumab i HER2-positiva cancerceller. Källa: Blackwell, abstrakt 1, ASCO 2012.

BROMSRECEPTORER PÅ T-CELLER SOM MÅLPROTEINER



Figur 2. Schematisk illustration som visar några av de bromsreceptorer som förekommer på T-celler (blå celler) och som de senaste åren validerats som målproteiner för nya cancerläkemedel. Antikroppen ipilimumab, godkänd för melanom, verkar genom att blockera CTLA-4. På årets möte presenterades tidiga resultat med antikroppar riktade mot bromsreceptorn PD eller mot PD-L1, ett protein som normalt binder till PD. Källa: Ribas, NEJM, 2012

ett godkännande hos den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA förutspåddes i den efterföljande diskussionen.

Ytterligare lovande resultat för melanom rapporterades i en studie som undersökte kombinationsbehandling med MEK- och RAF-hämmare (dabrafenib och trametinib) (abstrakt 8510). Bland melanompatienterna med BRAF-mutationer noterades en progressionsfri överlevnad på 11 månader för de som fått de högre doserna av kombinationen. I diskussionen noterades att detta är resultat som är betydligt bättre än de som noterats i monoterapier med RAF-hämmare. Kombinationen uppvisade också betydligt lägre hudtoxicitet än vad som noterats med vemurafenib.

- Bland nya läkemedel som presenterats på ASCO de senaste åren har antikroppen ipilimumab en särställning genom sin immunstimulerande effekt. Fas III-studien som ledde till godkännande av denna antikropp gjordes i melanom. Fleura studier pågår i andra tumörtyper.

Ipilimumab åstadkommer sin immunstimulerande effekt genom att blockera en bromsreceptor, CTLA4, som uttrycks på T-celler. Denna receptor tillhör en familj av reglerande T-cellsreceptorer. En annan sådan bromsreceptor som uttrycks på T-celler är PD, som kontrolleras av PDL1 som är ett protein som uttrycks bland annat på tumörceller.

På årets ASCO presenterades en serie studier som antyder lovande effekter av PD- och PDL1-antikroppar som, liksom ipilimumab, kan förstärka immunförsvaret genom att blockera inhibitoriska signaler i T-celler⁴ (figur 2).

Fas I-studier visade responser i en serie olika tumörtyper, inklusive melanom, njurcancer och lungcancer (abstrakterna 2509-11, 4505, 5506, 7509). Enligt dessa tidiga analyser visar de nya PD/PDL1-läkemedlen en annan aktivitetsprofil än ipilimumab vilket antyder att dessa nya läkemedelskandidater kan

utgöra viktiga tillskott till den framväxande klassen av immunmodulerande läkemedel. En del av de tidiga resultaten har också nyligen publicerats^{5,6}.

Angående biomarkörer för denna klass av läkemedel är kunskapen fortfarande begränsad. Produktion av PDL1 i tumörceller framstår som en kandidat för fortsatt utvärdering.

I diskussionen kring dessa abstrakter framhölls även fynd från djurmodeller som tyder på effekter med kombinationer av ipilimumab och de nya PD-rikta- de antikropparna.

LUNGCANCER MED TRANSLOKATIONER

- En rad analyser har identifierat molekylära undergrupper av lungcancer, som uppvisar distinkta svar på olika behandlingar. Typexemplen är tumörer med EGFR-mutationer eller med ALK-translokationer som svarar på behandling med erlotinib/gefitinib respektive crizotinib. En annan grupp, som diskuterats tidigare i denna artikel är tumörer med RAS-mutationer, där MEK-hämmare nu visat lovande resultat.

Denna trend av undergruppsidentifiering och matchning av patientundergrupp med läkemedel fortsätter. En ny behandlingsbar grupp som beskrevs i år var lungcancer med translokationer som innefattar genen för tyrosinkinaserceptorn ROS (figur 3).

I en studie i Journal of Clinic Oncology som publicerades i år beskrevs en

UNDERGRUPPER AV LUNGCANCER MED KOPPLING TILL ONKOGENER

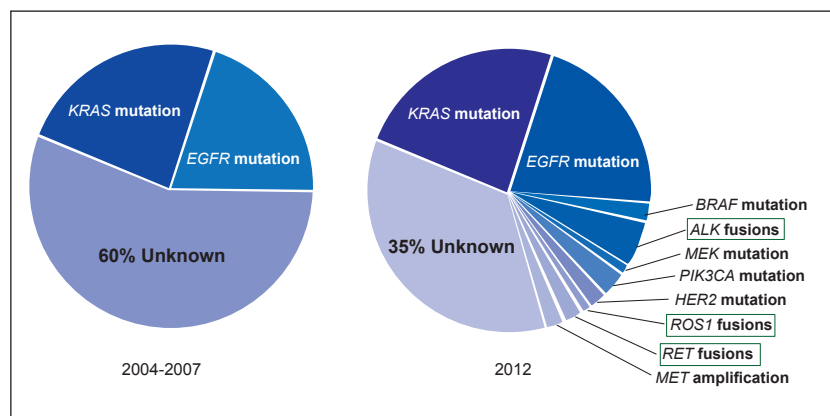


Fig. 3. Molekylär karaktärisering av lungcancer har identifierat en serie undergrupper som kännetecknas av aktivering av olika onkogener. Denna kunskap har omvandlats till behandlingsnyttan i grupperna med EGFR-mutationer eller ALK-translokationer. Årets möte antyder nya behandlingsmöjligheter även för de grupper som har RAS-mutationer eller aktivering av ROS. Källa: Diskussion av Riely, ASCO 2012

analys av 1 073 adenokarcinom som identifierade 18 fall med translokationer av ROS(7). Abstrakt 7508 på årets möte redovisade resultat där denna typ av tumörer behandlats med crizotinib, en tyrosinkinashämmare som enligt prekliniska försök också fungerar som ROS-hämmare.

Bland de 13 patienter som behandlades återfanns ett fall av komplett respons och sex partiella responser. Dessa preliminära resultat är jämförbara med de som setts efter crizotinibbehandling av lungcancer med genetiska förändringar i ALK.

"Produktion av PDL1 i tumörceller framstår som en kandidat för fortsatt utvärdering."

- EGFR-hämmare är nu en etablerad behandling för spridd lungcancer med EGFR-mutationer efter en serie positiva fas III-studier. De godkända EGFR-hämmarna, erlotinib och gefitinib, hör till den första generationen av denna klass substanser. Den biokemiska mekanismen av dessa preparat är reversibel blockering och utkonkurrering av ATP-bindning till EGFR-proteinets tyrosin-kinasdomän.

En serie nya substanser har utvecklats som binder irreversibelt till EGFR. Dessa substanser har förutspått uppvisa bättre effekter på grund av en mer effektiv blockering av målproteinets. Årets ASCO-möte redovisade den första fas III-studien med en medlem av denna nya andra generationens EGFR-hämmare.

Studien omfattade 345 patienter, rekryterade både från Asien och västvärlden, som randomiserades till behandling med den nya EGFR-hämmaren afatinib eller pemetrexed/cisplatin. Bland patienter med de vanligaste EGFR-mutationerna (Del19/L858R) visade afatinibgruppen en progressionsfri överlevnad

på 13,6 månader jämfört med 6,9 månader för kontrollgruppen. Dessa goda behandlingseffekter uppträdde tillsammans med avsevärda biverkningar, inklusive 14 procent med grad 3 diarré.

I den efterföljande diskussionen jämfördes dessa resultat med de som erhöles i tidigare studier med andra EGFR-hämmare. Det noterades att den progressionsfria överlevnaden för afatinib var likvärdigt, eller bättre, än de resultat som erhöles i fem tidigare studier med erlotinib eller gefitinib. För att direkt jämföra effekterna har en fas III-studie, LUX-lung7, startats som jämför afatinib och gefitinib med varandra.

VAD HÄRNÄST?

Sammanfattningsvis kan noteras att nya substanser med olika verkningsmekanismer fortsätter presenteras. Med ett tioårsperspektiv kan noteras att det nu mogna fältet av målriktad terapi fortsätter att leverera nya cancerläkemedel som ökar möjligheten att behandla cancer.

Vid sidan av denna observation är det värt att understryka att effekterna av läkemedel som blockerar celltillväxt i de allra flesta fall är övergående och att resistensutveckling är ett framträdande problem. Det har antytts att de nya immunstimulerande läkemedlen skulle ha bättre chans att leda till långvariga svar genom sin förmåga att utnyttja immunsystemets flexibilitet och inlärningsförmåga.

Sedan många år har förhoppningar också knutits till kombinationsbehandlingar. Tidigare i år publicerades den första positiva randomiserade fas III-studien med två olika första linjens målriktade läkemedel i solida tumörer. Studien jämförde effekterna av docetaxel tillsammans med de två HER2-antikropparna trastuzumab och pertuzumab med docetaxel och trastuzumab⁸. Resultaten var tydliga med en ökning av den progressionsfria överlevnaden med sex månader i kombinationsgruppen. Förhoppningsvis kommer denna studie att följas av fler positiva kombinationsbehandlingar.

Ett annat område där frågetecknen fortfarande dominerar är effekterna av målriktade läkemedel i adjuvant be-

handling. Så här långt har positiva resultat endast rapporterats med imatinib och trastuzumab. Förhoppningsvis kan framtida ASCO-rapporter redovisa positiva resultat från några av de många adjuvantstudier som nu pågår.

REFERENSER

1. Falchook, G. S., Lewis, K. D., Infante, J. R., Gordon, M. S., Vogelzang, N. J., Demarini, D. J., Sun, P., Moy, C., Szabo, S. A., Roadcap, L. T., et al. (2012). Activity of the oral MEK inhibitor trametinib in patients with advanced melanoma: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet Oncol* 13, 782-789.
2. Infante, J. R., Fecher, L. A., Falchook, G. S., Nallapareddy, S., Gordon, M. S., Becerra, C., Demarini, D. J., Cox, D. S., Xu, Y., Morris, S. R., et al. (2012). Safety, pharmacokinetic, pharmacodynamic, and efficacy data for the oral MEK inhibitor trametinib: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet Oncol* 13, 773-781.
3. Hauschild, A., Grob, J. J., Demidov, L. V., Jouary, T., Gutzmer, R., Millward, M., Rutkowski, P., Blank, C. U., Miller, W. H., Jr., Kaempgen, E., et al. (2012). Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 380, 358-365.
4. Ribas, A. (2012). Tumor immunotherapy directed at PD-1. *N Engl J Med* 366, 2517-2519.
5. Brahmer, J. R., Tykodi, S. S., Chow, L. Q., Hwu, W. J., Topalian, S. L., Hwu, P., Drake, C. G., Camacho, L. H., Kauh, J., Odunsi, K., et al. (2012). Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med* 366, 2455-2465.
6. Topalian, S. L., Hodi, F. S., Brahmer, J. R., Gettinger, S. N., Smith, D. C., McDermott, D. F., Powderly, J. D., Carvajal, R. D., Sosman, J. A., Atkins, M. B., et al. (2012). Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 366, 2443-2454.
7. Bergethon, K., Shaw, A. T., Ou, S. H., Katayama, R., Lovly, C. M., McDonald, N. T., Masion, P. P., Siwak-Tapp, C., Gonzalez, A., Fang, R., et al. (2012). ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers. *J Clin Oncol* 30, 863-870.
8. Baselga, J., Cortes, J., Kim, S. B., Im, S. A., Hegg, R., Im, Y. H., Roman, L., Pedrini, J. L., Pienkowski, T., Knott, A., et al. (2012). Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 366, 109-119.

ARNE ÖSTMAN, PROFESSOR, INSTITUTIONEN FÖR ONKOLOGI-PATOLOGI, KAROLINSKA INSTITUTET
ARNE.OSTMAN@KI.SE





1. Zelboraf produktresumé

Anpassat från produktresumén för Zelboraf, december 2011. Uttaget av data gjordes den 3 oktober 2011. Studien har ännu inte nått final endpoint.

SE.ZEL.1209.03 September 2012

Zelboraf® (vemurafenib)

Indikationer: Vemurafenib är indicerat som monoterapi för behandling av vuxna patienter med BRAF V600 mutationspositivt icke-resektabelt eller metastaserat melanom.

Dosering: Den rekommenderade dosen vemurafenib är fyra tabletter à 240 mg två gånger dagligen.

Beredningsform och förpackningar: Filmdragerade tabletter à 240 mg vemurafenib i blisterförpackningar om 56 tabletter.

Varningar och försiktighet: Solkänslighet, kutan skivepitelcancer, avvikande levervärden, förlängd QT-tid.

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

För mer information: www.fass.se.

Produktresumé uppdaterad 17 februari 2012 (L01XE15, Rx, EF).



We Innovate Healthcare



17:E EHA-KONGRESSEN, AMSTERDAM, 14–17 JUNI 2012

LIVSKVALITET I FOKUS



Hematologiska patienters livskvalitet var i fokus för den sjuttonde kongressen för EHA, European Hematology Association. Hur överensstämmer patientens egen upplevelse av sin livskvalitet med hur läkare, sköterskor och anhöriga bedömer den? Och hur ska behandlande läkare ställa sig till en patient som har gett upp och inte vill vara med längre? En annan fråga som diskuterades var läkemedelsbrist. Under kongressen krävde EHA tillsammans med de amerikanska hematologerna (ASH) och de europeiska cancerpatienterna (ECPC) effektiva åtgärder, bland annat lagstiftning, för att motverka läkemedelsbrist.

Begreppet livskvalitet kan ha olika innebörd för olika människor. Studier har också visat att patienters upplevda livskvalitet ofta skiljer sig från hur läkare, sköterskor och anhöriga bedömer patientens livskvalitet. Enligt EHA:s president Ulrich Jäger har forskningen inom detta område hittills varit eftersatt.

– Diskrepansen är särskilt stor när det gäller hur biverkningar av olika behandlingar påverkar livskvaliteten, sade Erik Low, chef för organisationen Myeloma UK, Edinburgh.

– Symtom som illamående, trötthet och feber kan exempelvis av läkare bedömas som oundvikliga och tämligen banala, medan en patient kan uppleva att livskvaliteten kraftigt sänks av sådana biverkningar. Läkares och patienters prioriteringar kan också vara annorlunda när det gäller vilken risk- och biverkningsnivå som är acceptabel, speciellt då fördelarna med behandlingen är osäkra och utgången är oviss.

Samtidigt betonades att olika läkemedel och behandlingar ofta förbättrar livskvaliteten i och med att de minskar sjukdomssymtomen. Många svårt sjuka patienter är också villiga att riskera en hel del biverkningar för att behandlingen ger hopp om att få leva ytterligare en tid.

Erik Low betonade att begreppet livskvalitet måste ges högre prioritet inom sjukvården.

– Forskningen om patienters upplevda livskvalitet i samband med olika sjukdomar och behandlingar måste utökas och förbättras, sade han. Sjukvården bör också sträva efter att, där så är möjligt, få patienter delaktiga inte bara i den egna vården och behandlingen utan även i designen av forskningsstudier och kliniska prövningar.

RIKTLINJER FÖR LIVSKVALITET

EHA bildade år 2006 en vetenskaplig arbetsgrupp, Quality of Life and Symptoms, vars huvudsyfte är att främja forskning om livskvalitet hos hematologiska patienter. Ett mål är att systematiska utvärderingar från patienter (patient-reported outcome, PRO) ska implementeras i såväl forskningsstudier som klinisk praxis.

- Professor **Tatyana Ionova** vid Multinational Center for Quality of Life Research, Sankt Petersburg, Ryssland, berättade att gruppen nyligen har publicerat riktlinjer som fokuserar på kliniska prövningar (Guidelines: Patient-Reported Outcomes in Hematology). Nästa publikation kommer att inriktas på patientutvärderingar i klinisk praxis.

– Syftet är att de subjektiva symptom- och livskvalitetsdata som patienten rapporterar ska bli mer tydliga och väga tyngre när de sammanvägs med objektiva data som kliniska fynd, laboratorieresultat och röntgensvar, sade Tatyana Ionova. På så sätt kan förhoppningsvis den kliniska helhetsbedömningen förbättras.

- Virtuell teknik, som används för att förmedla olika konstupplevelser, kan förbättra livskvaliteten hos patienter som isoleras i samband med stamcellstransplantation. Det visar en randomiserad studie av projektet Open Window vid National Stem Cell Transplant Unit, St James Hospital, Dublin, Irland.

Tatyana Ionova



Shaun McCann

På grund av den höga infektionsrisken i samband med stamcellstransplantation vårdas patienterna under en period i isolerade "kliniskt rena" rum.

– Vi startade konstprojektet Open Window för att motverka denna isolering och torftiga miljö, berättade **Shaun McCann**, professor i hematologi, Institute of Molecular Medicine, Trinity College, Dublin. Att lida av en livshotande sjukdom och tvingas genomgå en så här tuff behandling innebär en svår påfrestning, och allt som kan ge patienten positiv stimulans är angeläget. Sedan tidigare vet vi att musik, konst och andra kulturupplevelser kan främja patienters välbefinnande.

Den tekniska utrustningen består av en datorserver och nätverkshårdvara samt dator, videoprojektor och högtalare i varje rum. Tekniken gör det möjligt att på väggen projicera ett unikt "virtuellt fönster" med innehåll efter den enskilda patientens önskemål.

Via en fjärrkontroll kan patienten välja olika kanaler, virtuella platser, som erbjuder en rad olika konst, natur- eller medieupplevelser. Konstverken kan till exempel vara reproduktioner av moderna eller klassiska målningar, skulpturer, fotografier eller mosaikarbeten. Bilderna och filmerna kan ackompanjeras med den typ av musik man föredrar.

Via en kanal kan patienten också ha kontakt med omvärlden, till exempel sin familj eller sin kurator. Anhöriga erbjuds sända in personliga digitala bilder och filmklipp som patienten kan ta del av genom att projicera dem på väggen.

– Syftet med projektet är att erbjuda patienter möjligheter till reflektion och minska deras känsla av isolering, sammanfattade Shaun McCann.





Graham Jackson t.v.

En randomiserad studie av cirka 200 patienter vid enheten för stamcellstransplantation, St James Hospital, visade också att projektet hade positiva effekter på livskvaliteten. Hälften (kontrollgruppen) fick det vanliga omhändertagandet, medan den andra hälften fick – utöver det vanliga omhändertagandet – tillgång till Open Window.

Resultaten visade att den grupp patienter som hade tillgång till ett virtuellt fönster upplevde mindre stress, ångest och depression jämfört med kontrollgruppen. Dessutom var deras totala upplevelse av stamcellstransplantationen mer positiv än för den grupp som inte hade tillgång till denna teknik, sade Shaun McCann.

ROLLSPEL OM SVÅRA FRÅGOR

- Hur uppfattar patienter den information som ges inför alloget stamcellstransplantation? Vad händer när biverkningarna av behandlingen orsakar patienten större lidande än själva sjukdomen? När ska behandlingen avslutas? Om patienten vill ge upp, ska läkaren också göra det? Dessa svåra frågor diskuterades på ett mycket välbesökt symposium med titeln "Vad läkare tror att de sade och vad patienter tror att de hörde".

Utgångspunkten var en fallbeskrivning av en 66-årig man som för två år sedan fick diagnosen högrisk-MDS (myelodysplastiskt syndrom). Han rekryterades till en randomiserad fas III-studie, och efter en intensiv kur med en kombination av olika cytostatika uppnådde han komplett remission.

Patienten behandlades sedan med allogen stamcellstransplantation från en matchande obesläktad donator. Sedan dess

har han drabbats av en rad svåra biverkningar. Han har haft både akut och kronisk GVHD (graft versus host disease) och flera livshotande infektioner (gramnegativ sepsis). Nyligen drabbades han av en rektalabscess som ledde till att han måste kolostomiopereras.

På konferensscenen möter vi patienten, här kallad Gordon Parker, när han tillsammans med sin fru Cathlin är på återbesök hos sin läkare, professor **Graham Jackson**. Patienten och hans fru spelas mycket trovärdigt av två engelska skådespelare. Professor Graham Jackson, som arbetar vid avdelningen för benmärgstransplantation, institutionen för hematologi och onkologi, Newcastle Hospitals, uppträder som sig själv.

Patienten Gordon Parker säger till läkaren att han nu har nått en punkt där han inte orkar längre, han vill ge upp. Kuren har blivit värre än sjukdomen, och så här i efterhand känner han att han blev mer eller mindre "lurad" att underkasta sig den här experimentella behandlingen. Som han uppfattade informationen skulle transplantationen öka hans chanser att bli helt botad, men i stället har han bara drabbats av elände. Läkaren sade visserligen att behandlingen skulle bli tuff men "lovade" ändå att den skulle löna sig.

"FÖREDRAR ATT DÖ HEMMA"

Den senaste tiden har Gordon upprepade gånger tvingats vara isolerad på sjukhus för behandling av ett flertal svåra komplikationer. Nu vill han stanna hemma i sitt hus, kunna höra fågelsång och njuta av sin trädgård.

– Det här är inget liv, om jag på nytt blir så dålig att jag behöver sjukhusvård tänker jag tacka nej. Jag vill dö med värdighet, och då föredrar jag att dö hemma, säger Gordon.

Patientens fru Cathlin Parker vittnar också om hur Gordon lider, och inte heller hon kan se något hopp:

– Han har helt tappat livslusten. Trots att han sedan en längre tid äter antidepressiv medicin är han deprimerad och orkar ingenting. Dessutom är han mycket besvärad av och förtvivlad över sin kolostomi.

Läkaren, professor Graham Jackson, håller en låg profil och lyssnar (något resignerat) till patienten och hans fru. Han beklagar att patienten har haft oturen att drabbas av så ovanligt många och svåra biverkningar av transplantationen. Läkaren inser, liksom makarna Parker, att det inte finns så mycket hopp kvar. Men han försöker ändå övertala patienten och hans fru att inte ge upp utan hoppas på en vändning.

Efter skådespelarnas och Grahams Jacksons framförande diskuterade panelen och auditoriet detta dilemma. Vad kan läkaren erbjuda när patienten hellre vill stanna hemma och dö än komma till sjukhuset för behandling? Någon föreslog avancerad hemsjukvård, men det skulle enligt Graham Jackson inte vara ett praktiskt möjligt alternativ vid den typ av komplikationer som denne patient drabbades av.

Graham Jackson påpekade också att man som läkare nog har svårare att acceptera att en patient avlider på grund av biverkningar av behandlingen (i detta fall GVHD efter stamcellstransplantation) än av grundsjukdomen.

Skulle läkaren ha informerat på ett annat sätt före transplantationen? Ska man räkna upp alla de möjliga komplikationer som patienten kan drabbas av? Enligt Graham Jackson har de flesta patienter ändå en tendens att för sin egen del vara optimistiska; potentiella biverkningar betraktas ofta som något som drabbar andra.

Graham Jackson tillade att ett sätt att visa patienten ytterligare empati kunde ha varit att vid läkarbesöket säga:

KORTA FAKTA OM EHA 2012

European Hematology Association samlade i år 9 243 deltagare, vilket är nytt rekord. Fortfarande kommer majoriteten, 72 procent, från europeiska länder. Men kongressen lockar allt fler från andra världsdelar; tolv procent från Asien, sex procent från vardera Syd- och Nordamerika och två procent från vardera Afrika och Australien.

Som vanligt bjöd EHA på ett digert smörgåsbord av symposier, presentationer, abstrakter (1 928 accepterade) och poster (cirka 1 000). Hela det hematologiska spektrat var representerat, alltifrån detaljerad grundforskning till kliniska studier av såväl sällsynta som relativt vanliga blodsjukdomar.



Ulrich Jäger

– Om jag hade vetat att behandlingen skulle orsaka dig så här stort lidande så skulle jag inte ha satt dig i den situationen, då hade vi försökt på något annat sätt.

BRIST PÅ VIKTIGA LÄKEMEDEL

• Allt fler patienter med svåra blodsjukdomar drabbas av brist på viktiga läkemedel så att deras behandling skjuts upp eller ersätts med sämre alternativ. Många patienter får av ekonomiska skäl inte tillgång till nya, dyra och mer effektiva läkemedel. Dessutom har det blivit allt vanligare med brist på gamla, etablerade och billiga läkemedel.

På senare år har flera institutioner uppmärksammat att läkemedelsföretag avregistrerar eller underlåter att producera tillräcklig mängd av vissa äldre och mindre lönsamma läkemedel. Det kan även gälla effektiva substanser som är livsnödvändiga för vissa patientgrupper. För närvarande saknar myndigheterna möjlighet att neka företag att avregistrera ett läkemedel eller på annat sätt ingripa för att säkra tillgången till en viss substans.

– Läkemedelsbrist är ett generellt problem. Det krävs krafttag för att öka medvetenheten om och åtgärda detta, eftersom det innebär ett hot mot svårt sjuka patienter över hela världen, sade EHA:s president Ulrich Jäger.

Under EHA diskuterades frågan på ett symposium. Direkt efter symposiet skickade EHA, tillsammans med the American Society of Hematology (ASH) och the European Cancer Patient Coalition (ECPC), ut ett pressmeddelande där de kräver effektiva åtgärder, bland annat lagstiftning, för att mot-



Viorica Cursaru

verka denna läkemedelsbrist. Organisationerna kommer bland annat att sända skrivelser till respektive regeringar och läkemedelsmyndigheter.

- **Viorica Cursaru**, president för Myeloma Euronet Romania och medlem i ECPC, berättade om egna erfarenheter från Rumänien, som sedan några år tillbaka tillhör EU.

- I Rumänien är dödligheten i cancer hög, och det är flera viktiga läkemedel som vi inte har tillgång till. Vissa läkemedel finns endast på den svarta marknaden, sade Viorica Cursaru.

Enligt Viorica Cursaru är det en angelägen uppgift för EU att, genom bland annat förbättrad hälsolagstiftning, försöka minska ojämlikheterna mellan medlemsstaterna när det gäller tillgång till god sjukvård och effektiva läkemedel.

- **Anton Hagenbeek**, Hematologiska institutionen, Academic Medical Center, Amsterdams universitet, redovisade statistik över hur antalet rapporterade fall av läkemedelsbrist har ökat under senare år, såväl i USA som i Europa.

- Varje enskilt fall orsakar mycket oro och frustration, både hos patienten och behandlande läkare, sade Anton Hagenbeek. Det är oacceptabelt att vi tvingas använda läkemedel som är mindre effektiva än vedertagen standardbehandling mot svåra men potentiellt botbara sjukdomar.

- Det finns många orsaker till bristen, till exempel att efterfrågan på läkemedel mot olika cancersjukdomar har ökat över hela världen. Men ungefär hälften av fallen beror på olika produktionsproblem, som borde gå att lösa.

- En annan viktig faktor är läkemedelsbolagens begränsade vinstmarginaler för äldre generiska läkemedel, vilket minskar företagets motivation att fortsätta producera substansen, sade Anton Hagenbeek.

USA LIGGER FÖRE EUROPA

Enligt Anton Hagenbeek har USA kommit längre än Europa för att åtgärda dessa problem.

- I slutet av år 2011 utfärdade president Barack Obama en "executive order" om att den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA ska få utökad makt att förhindra läkemedelsbrist. De ska bland annat kräva att fabrikanterna tidigt meddelar FDA om hotande läkemedelsbrist, och om lagren är otillräckliga ska läkemedlet importeras.

- I maj 2012 antog både senaten och representanthuset lagförslaget PDUFA (Prescription Drug User Fee Act). I ett avsnitt om bevarande av livsräddande mediciner stadgas att läkemedelsfabrikanter som inte uppfyller kraven på rapportering om hotande brist ska bötfällas med 10 000 dollar per dag som läkemedlet inte finns tillgängligt.

- Redan ett halvår efter Barack Obamas initiativ kunde man notera positiva effekter, fortsatte Anton Hagenbeek. Enligt en rapport från FDA ökade antalet tidiga meddelanden från fabrikanterna med 600 procent, och 128 fall av läkemedelsbrist kunde förhindras. Antalet nya rapporterade fall av inträffad läkemedelsbrist sjönk med mer än 50 procent under första delen av år 2012 jämfört med motsvarande tidsperiod 2011.

Anton Hagenbeek konstaterade att Europa ligger långt efter USA, delvis beroende på att EU:s 27 medlemsländer huvudsakligen hanterar dessa frågor på nationell nivå. Han efterlyste en stark EU-lagstiftning som garanterar varje medborgare rätt till livsviktiga läkemedel, oavsett vilket land man bor i.



Anton Hagenbeek

OVANLIGA SJUKDOMAR – FORUM FÖR PATIENTER
Patienter använder i allt större utsträckning internet för att söka information om olika sjukdomar, men också för att utbyta erfarenheter av symtom, biverkningar med mera. Den europeiska sammanslutningen av patientorganisationer EURORDIS (European Rare Disease Organisation) har tillsammans med den amerikanska motsvarigheten NORD (National Organization for Rare Disorders) skapat en webbplats speciellt för patienter med sällsynta sjukdomar.

Webbplatsen innehåller information om ett 30-tal ovanliga sjukdomar, alltifrån alkaptonuri till Waldenströms makroglobulinemi. På denna mötesplats kan patienter ta del av andras erfarenheter av respektive sjukdom och dela med sig av sina egna upplevelser.

Denis Costello, EURORDIS, berättade att man nu även försöker använda webbplatsen för forskning om patienters livskvalitet. I ett pilotprojekt har man utarbetat ett frågeformulär för patienter med multipelt myelom. Förhoppningen är att man via detta ska få strukturerad information från patienter om exempelvis effekter och biverkningar av de olika behandlingar de genomgår. Frågeformuläret testas nu, men innan det kan godkännas och läggas ut på nätet måste bland annat en del frågor om datasekretess lösas.

www.rareconnect.org

ANDERS NYSTRAND, LEG LÄKARE OCH FRILANSSKRIBENT



 **Vectibix[®]**
(panitumumab)

**I KOMBINATION MED KEMOTERAPI
I FÖRSTA OCH ANDRA LINJEN
OCH SOM MONOTERAPI***

*** Vectibix[®] (panitumumab) R, EF**

Indikation: Vectibix är indicerat som behandling av patienter med metastaserande kolorektalcancer (mCRC) med vildtyp KRAS:

- i första linjens behandling i kombination med FOLFOX.
- i andra linjens behandling i kombination med FOLFIRI för patienter som har fått fluoropyrimidinbaserad kemoterapi (exklusive irinotekan) som första linjens behandling.
- som monoterapi efter behandlingssvikt med kemoterapiregimer innehållande fluoropyrimidin, oxaliplatin och irinotekan.

Koncentrat till infusionsvätska, lösning 20mg/ml. Injektionsflaska.
Datum för översyn av produktresumén: 06/2012.

För fullständig information vid förskrivning, produktresumé och aktuella priser, se www.fass.se, ATC-kod L01XC08
PMO-SWE-AMG-422-2012- October-P

AMGEN[®]

Oncology

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

EHA-KONGRESSEN

NYA LOVANDE SUBSTANSER



Det nya läkemedlet ruxolitinib minskar mjältstorleken och lindrar flera sjukdomssymtom vid myelofibros. Ibrutinib har visat sig lovande mot vissa lymfom som är resistent mot nuvarande läkemedel. De nya tyrosinkinashämmarna – busotinib, dasatinib och nilotinib – fortsätter att visa bättre effekt än imatinib som första linjens behandling mot kronisk myeloisk leukemi, KML. Och forskningen om epigenetiska faktorerers betydelse vid cancersjukdomar har accelererat under senare år, och en rad nya "epigenetiska" läkemedel håller på att utvecklas.



Sverige insjuknar varje år ungefär ett femtiotal personer i myelofibros. Denna ovanliga myeloproliferativa sjukdom kännetecknas bland annat av ökad bildning av bindväv i benmärgen och kraftig förstoring av mjälten på grund av inlagring av benmärgsceller och extramedullär blodbildning. De vanligaste symtomen är trötthet, andnöd, insomningssvårigheter, smärta, nattsvevningar och besvärande klåda.

- – Det nya läkemedlet ruxolitinib, som hämmar signalvägen JAK-STAT, minskar mjältstorleken och lindrar flera sjukdomssymtom vid myelofibros, säger **Claire Harrison**, Guys and St Thomas NHS Foundation Trust, London, som är en av samordnarna för ett flertal studier om ruxolitinib vid myelofibros.



Claire Harrison



L Staudt

– Många patienter med myelofibros lider mycket svårt, och hittills har det inte funnits något läkemedel som effektivt lindrar symtomen, säger Claire Harrison.

– Hydroxyurea, busulfan, interferon och kortikosteroider är exempel på substanser som har använts. Men data från COMFORT-studierna I och II tyder på att denna traditionella behandling (best available therapy, BAT) inte är signifikant bättre än placebo när det gäller att påverka patientens mjältstorlek, symtom och livskvalitet.

Den enda behandling som har potential att bota myelofibros är allogen stamcellstransplantation, men på grund av betydande biverkningar och avsaknad av randomiserade studier rekommenderas sådan behandling i första hand till högriskpatienter under 65 års ålder.

Sjukdomsbilden vid myelofibros orsakas av en patologisk överaktivitet i signalvägen JAK-STAT, som kontrollerar bildningen av och funktionen hos blodkropparna. Cirka hälften av patienterna med myelofibros har en specifik mutation i JAK2-genen (V617F). Ruxolitinib är en selektiv JAK1- och JAK2-hämmare som hämmar JAK-STAT-signaleringsvägen oavsett förekomst av mutationen JAK2-V617F.

– Ruxolitinib, som ges i tablettform, hämmar både JAK1 och JAK2, säger Claire Harrison. COMFORT-studierna har visat att läkemedlet, jämfört med nuvarande standardbehandling (BAT) minskar mjältstorleken och sjukdomssymtomen och förbättrar livskvaliteten hos myelofibrospatienter.

Behandlingen med ruxolitinib minskade bördan av JAK2-V617F och även nivåerna av TNF-alfa, som också bidrar till att underhålla sjukdomsprocessen vid myelofibros.

– Ruxolitinib botar inte patienterna, men gör det betydligt lättare att leva med sjukdomen, fortsätter hon. Eftersom lä-

kemedlet har en mycket gynnsam biverkningsprofil bör det också vara lämpligt att kombinera med andra läkemedel.

– I en fas Ib-studie har man till exempel visat att ruxolitinib i kombination med panobinostat (en pandeacetylshämmare) tolererades väl och hade lovande effekt.

Den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA godkände ruxolitinib i november 2011 och i augusti 2012 blev läkemedlet godkänt även inom EU.

IBRUTINIB LOVANDE VID LYMFOM

• – Läkemedlet ibrutinib har visat sig lovande mot vissa lymfom som är resistent mot nuvarande läkemedel, säger Louis Staudt, Center for Cancer Research, National Institutes of Health, National Cancer Institute, Bethesda, USA.

Nya behandlingsmöjligheter har öppnats tack vare kartläggning av olika genförändringar och hur B-cellsreceptorn aktiveras i olika former av lymfom.

– Diffusa storcelliga B-cellslymfom (DLBCL) utgör ungefär 40 procent av non-Hodgkin-lymfomen, och i dag kan cirka hälften av patienterna botas, säger Louis Staudt. Med hjälp av analys av tumörernas genuttryck skiljer vi på Activated B-cell like lymphoma, ABC DLBCL, och Germinal Center B Cell like lymphoma, GCB DLBCL. Den förstnämnda har sämre prognos; den treåriga progressionsfria överlevnaden för dessa patienter är cirka 40 procent jämfört med 75 procent för patienter med den andra huvudformen.

– Vid ABC DLBCL är B-cellsreceptorsignaleringen kroniskt aktiverad som en följd av olika mutationer, bland annat i CD79B, fortsätter Louis Staudt. Omkring en femtedel av patienterna har mutationen CD79B-Y196, jämfört med bara någon procent av patienterna med GCB DLBCL. Denna mutation återfinns inte alls i exempelvis Burkitt's lymfom eller MALT-lymfom.

– En annan viktig mutation som bidrar till den kroniska receptoraktivering är MYD88-L265P. Omkring 30 procent av patienterna har en av dessa mutationer, och ytterligare cirka 10 procent har båda. Ett viktigt behandlingsmål är att försöka upphäva effekten av dessa mutationer och därmed blockera aktiveringen av B-cellsreceptorn.

Läkemedelssubstansen ibrutinib (PCI-32765) har visat sig toxisk för cellinjer från ABC DLBCL där B-cellsreceptorn är kroniskt aktiverad. Ibrutinib blockerar ett viktigt steg (BTK, Brutons tyrosinkinase) i receptorns signalväg in till cellkärnan.

– Läkemedlet testades i en pilotstudie med tio patienter med ABC DLBCL som hade fått återfall efter ett flertal kurer med sedvanliga cytostatikakombinationer, eller som primärt hade refraktär sjukdom, berättar Louis Staudt. Två av dessa patienter fick komplett respons, verifierat med datortomografi och PET, efter tre respektive åtta veckors behandling med enbart ibrutinib (560 mg peroralt dagligen).

– En av dessa patienter är fortfarande i remission 16 månader efter behandlingsstarten, medan den andra fick återfall efter fyra och en halv månad. En tredje patient fick partiell respons och återfall efter en och en halv månad.



Richard Clark

”Vi har också jämfört det normala metyleringsmönstret hos nyfödda barn med dito hos hundraåringar och hittat stora skillnader.”

KLINISK FAS II-STUDIE

Tack vare de lovande resultaten startades en klinisk fas II-studie med 60 patienter som hade fått återfall efter upprepade cytostatikakurer eller som från början hade behandlingsresistent sjukdom. I denna multicenterstudie ingår både patienter med ABC DLBCL och GCB DLBCL. I början av år 2012 hade 47 patienter rekryterats till studien.

Enligt Louis Staudt kan man med ledning av preliminära resultat skönja ett visst mönster när det gäller mutationstyp och respons på ibrutinib. Tre patienter som fick komplett eller partiell respons hade följande kombinationer av mutationer i CD79B och MYD88:

- CD79B Y196X och MYD88 WT (wild type)
- CD79B Y196X och MYD88 L265P
- CD79B WT och MYD88 WT

– Resultaten hittills visar att den selektiva BTK-hämmaren ibrutinib effektivt blockerar kroniskt aktiverad B-cellsreceptor-signalering och hos vissa patienter kan inducera komplett

eller partiell respons, sammanfattar Louis Staudt. Men samtidigt har det visat sig att effekten av läkemedlet inte är beroende av att det finns mutationer i B-cellsreceptorn. Eftersom ibrutinib även inducerar respons hos patienter med andra lymfomtyper än ABC DLBCL tycks substansen ha en bredare verkningsmekanism.

– Ibrutinib tolereras väl och har minimala biverkningar, exempelvis lindrig diarré, illamående och trötthet. Förhoppningsvis kan ibrutinib bidra till att förbättra den framtida lymfombehandlingen. Det bör vara möjligt att på ett rationellt sätt kombinera ibrutinib med nuvarande kemoterapi och med andra signalmodulerande läkemedel, avslutar Louis Staudt.

NYA TKI-LÄKEMEDEL VID KML

De nya tyrosinkinashämmarna – busotinib, dasatinib och nilotinib – fortsätter att visa bättre effekt än imatinib som första linjens behandling mot kronisk myeloisk leukemi, KML. I flera föredrag på EHA-kongressen presenterades uppdaterade data som visar att de nyare läkemedlen inte bara ger snabbare och djupare svar än imatinib utan också att deras fördelar består efter en längre tids uppföljning.

• I studien ENESTnd randomiserades totalt 846 patienter med nydiagnostiserad KML till antingen nilotinib 2 x 300 mg, nilotinib 2 x 400 mg eller imatinib 1 x 400 mg dagligen som första linjens behandling. Redan ett- och tvåårsuppföljningarna visade påtagliga fördelar för nilotinibgrupperna. Nu rapporterade professor Richard Clark, Division of Haematology, Royal University Hospital i Liverpool, treårsdata från studien.

På senare år har läkarkåren fått allt känsligare metoder för att mäta kvarvarande sjukdom i blodet, minimal residual disease. De mäter halten transkript (RNA) från den sjukdomsframkallande genen BCR-ABL.

Enligt internationell standard motsvarar ”major molecular response” (MMR) mindre än 0,1 procent BCR-ABL. Men i nyare studier anges även MR4 (4-log, det vill säga mindre än 0,01 procent BCR-ABL) och MR4,5 (4,5-log, det vill säga mindre än 0,0032 procent).

MR4,5 innebär alltså att man inte kan påvisa någon kvarvarande sjukdom med den känsligaste mätmetod som för närvarande används.

– Treårsuppföljningen visar att skillnaderna mellan nilotinib och imatinib när det gäller såväl MMR, MR4 som MR4,5 består och till och med ökar med tiden, berättade Richard Clark.

Efter 36 månader hade 53 procent av patienterna som fick imatinib uppnått MMR, medan andelen för nilotinibpatienterna var 73 procent (2 x 300 mg) och 70 procent (2 x 400 mg). Motsvarande siffror med det känsligaste måttet, MR4,5, var 15, 32 respektive 28 procent.

– Den totala överlevnaden efter tre år var 94 procent i imatinibgruppen, och i nilotinibgrupperna 95 respektive 97 procent, fortsatte Richard Clark. Båda läkemedlen tolererades väl och säkerhetsprofilen var oförändrad jämfört med tidigare år.



Andreas Hochhaus

Under det tredje året drabbades ingen av patienterna i studien av progression till accelererad fas eller blastkris. Tvåårs-uppföljningen visade dock att sådan progression var betydligt vanligare i imatinibgruppen (6 procent) än i nilotinibgrupperna, 0,7 respektive 1,8 procent (under pågående behandling).

– Sammantaget stöder data från treårsuppföljningen att nilotinib är ett bättre alternativ än imatinib för nydiagnostiserade patienter med KML, avslutade Richard Clark.

TIDIG OCH DJUP RESPONS

• Vilken betydelse har det tidiga svaret på behandlingen för hur KML-patienterna klarar sig på längre sikt? **Andreas Hochhaus**, Universitetskliniken Jena, Tyskland, redovisade data från ENESTnd-studien som speciellt belyser detta. Forskarna analyserade vilka BCR-ABL-transkriptnivåer som patienterna hade tre och sex månader efter behandlingen och jämförde detta med data efter tre år.

– Det visade sig att de patienter som vid tre och sex månader hade svarat bra på behandlingen (BCR-ABL mindre än 10 procent) också hade färre återfall och bättre överlevnad än övriga patienter, berättade Andreas Hochhaus. Det gällde både patienterna i nilotinibgrupperna och i imatinibgruppen.

– Men andelen patienter som tidigt svarade bra på behandlingen var betydligt större i nilotinibgrupperna, och därför

”Förhoppningsvis kan ibrutinib bidra till att förbättra den framtida lymfombehandlingen.”

blev utfallet för dem efter tre år (mätt i progressionsfri överlevnad och total överlevnad) bättre än för de patienter som behandlades med imatinib.

• I en annan studie, också inom ramen för ENESTnd, jämfördes drygt 200 patienter som efter två års behandling med imatinib (400 mg dagligen) fick byta till antingen nilotinib (2 x 400 mg) eller fortsätta med imatinib i högre dos (600 mg). Samtliga patienter hade uppnått CMR (complete cytogenetic response) men däremot inte MR4,5, det vill säga läkarna kunde detektera kvarvarande BCR-ABL-transkript i blodet.

Francisco Cervantes, associate professor vid Hematology Department, Hospital Clinic, University of Barcelona, redovisade tolv månadersdata från denna studie.



Francisco Cervantes

– Vid ettårsuppföljningen hade MR4,5 uppnåtts av 23 procent av patienterna i den grupp som bytte till nilotinib, men endast av hälften (11 procent) av de som fick ökad imatinibdos.

Transkript-BCR-ABL minskade med i genomsnitt 0,5-logaritmer hos dem som fick nilotinib, men var i stort sett oförändrade hos patienterna som fortsatte med imatinib.

Resultaten tyder på att patienter som fortfarande efter lång tids behandling med imatinib har påvisbar kvarvarande sjukdom kan ha fördel av att byta till nilotinib. Det gäller speciellt de som inte har uppnått MMR (major molecular response) med imatinib. Men längre uppföljningstid behövs för att vi ska kunna dra säkrare slutsatser, och den här studien kommer att fortsätta, avslutade Francisco Cervantes.

- På EHA-kongressen redovisades även data från studien DASSISION, där dasatinib (100 mg dagligen) jämförs med imatinib (400 mg dagligen) som första linjens behandling mot KML. Drygt 500 patienter ingår i studien.

Resultaten visar att dasatinib ger snabbare och djupare svar än imatinib. Efter tre månaders behandling hade 84 procent i dasatinibgruppen och 64 procent i imatinibgruppen uppnått BCR-ABL-transkriptnivåer under 10 procent. Oavsett vilket läkemedel som användes så hade dessa patienter

bättre progressionsfri överlevnad vid tvåårsuppföljningen än de patienter som vid tre månader hade BCR-ABL-transkript över 10 procent.

Efter 24 månaders behandling hade 17 procent av patienterna i dasatinibgruppen uppnått MR4,5, jämfört med 9 procent i imatinibgruppen. Färre patienter i dasatinibgruppen än i imatinibgruppen progredierade till accelererad fas eller blastkris. Även dasatinib har alltså vid en längre uppföljning visat sig effektivare än imatinib.

- Bosutinib är ytterligare en andra generationens tyrosinkinashämmare, men läkemedlet är ännu inte godkänt i Europa (september 2012). Professor **Tim Brümmendorf**, kliniken för onkologi, hematologi och stamcellstransplantation, Universitetskliniken i Aachen, Tyskland, redovisade data från SELA-studien, som omfattar drygt 500 patienter. Där jämförs bosutinib (500 mg dagligen) med imatinib (400 mg dagligen) som första linjens behandling mot KML.

– Efter 24 månaders behandling uppnådde 59 procent av patienterna i bosutinibgruppen MMR (major molecular response) jämfört med 49 procent i imatinibgruppen, sade Tim Brümmendorf. MR4 uppnåddes av 16 procent (bosutinib) respektive 12 procent (imatinib).

– Den progressionsfria överlevnaden var 92 procent för bosutinibgruppen och 87 procent för imatinibgruppen. Siffrorna för total överlevnad var 97 procent respektive 95 procent. Biverkningar som illamående och diarré var vanligare bland de patienter som fick bosutinib, medan smärtor från muskler och skelett var vanligare i imatinibgruppen. Bosutinib har en acceptabel biverkningsprofil och är effektivare än imatinib som förstahandsbehandling mot KML, sammanfattade Tim Brümmendorf.



Tim Brümmendorf



M Esteller

Sammantaget visar alltså de uppdaterade studierna att de nya tyrosinkinashämmarna är ännu effektivare än imatinib, som sedan början av 2000-talet har varit standardbehandling mot kronisk myeloisk leukemi.

EPIGENETISKA LÄKEMEDEL MOT CANCER

– Forskningen om epigenetiska faktors betydelse vid cancersjukdomar har accelererat under senare år, och en rad nya epigenetiskt verkande läkemedel håller på att utvecklas, säger **Manel Esteller**, Bellvitge Biomedical Research Institute (IDIBELL), Barcelona.

”Here is something where Mendel, Watson and Crick all seem to have missed some crucial goodies”. Så kommenterade Francis Collins, chef för National Institute of Health, USA, för några år sedan en vetenskaplig artikel med titeln ”Epigenetiska skillnader uppstår under livstiden hos enäggstvillingar”. Allt mer tyder också på att epigenetiska faktorer spelar en viktig roll för olika cancersjukdomars uppkomst, tillväxt och spridning.

– DNA-metylering och histonmodifiering är exempel på epigenetiska mekanismer som påverkar geners aktivitet, bland annat onkgener och suppressorgener, säger Manel Esteller. Vi

kan detektera olika mönster för metylering av olika gener vid olika cancersjukdomar, och i många fall kan vi hitta samband mellan metyleringsaktiviteten och respektive sjukdoms prognos.

Vi har också jämfört det normala metyleringsmönstret hos nyfödda barn med dito hos hundraåringar och hittat stora skillnader. Analyser av metyleringsaktiviteten skulle kunna användas för att fastställa biologisk ålder, som ett slags ”epigenetiska årsringar”, säger Manel Esteller.

Redan i dag finns det läkemedel för kliniskt bruk som påverkar epigenetiska faktorer, exempelvis DNA-demetylerande substanser och histondeacetylas-hämmare. Enligt Manel Esteller håller en lång rad nya substanser på att utvecklas, exempelvis läkemedel som hämmar histonmetyltransferas, histondemetylaser, histonkinas, histonacetyltransferas, bromodomain och sirtuin.

– Dessutom utvecklas substanser som påverkar mikro-RNA, säger Manel Esteller. Ett exempel är enoxacin, en liten molekyl som ökar produktionen av mikro-RNA.

SVENSKA KML-GRUPPENS REKOMMENDATIONER

Den svenska KML-gruppen gjorde i januari 2012 ett tillägg till de nationella riktlinjerna för KML från år 2010 med anledning av nya publicerade data. I rekommendationerna ingår de tre godkända läkemedlen mot KML: dasatinib, imatinib och nilotinib är godkända som första linjens behandling vid nydiagnostiserad KML i kronisk fas. Men dasatinib ingår inte i högkostnadsskyddet vid nydiagnostiserad KML, däremot på indikationerna svikt på/intolerans mot imatinib eller nilotinib i kronisk fas eller i accelererad fas/blastfas.

KML-gruppen konstaterar att både imatinib och nilotinib är fullgoda behandlingsalternativ vid nydiagnostiserad KML i kronisk fas, men att nilotinib i första hand bör övervägas till patienter med förhöjd progressionsrisk.

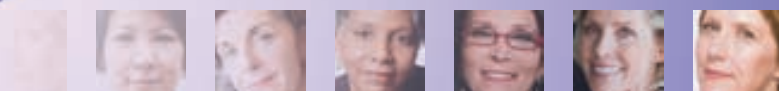
KML-gruppen betonar även vikten av tidig utvärdering av de patienter som från början får imatinib. Orsaken är att studier har visat att ungefär 25 procent av de patienter som efter tre månaders behandling fortfarande har BCR-ABL-transkript över 10 procent har sämre långtidsöverlevnad; ”...i dessa fall bör byte till andra generationens tyrosinkinashämmare övervägas...”, skriver Svenska KML-gruppens arbetsgrupp för nationella behandlingsriktlinjer.

www.sfhem.se/Filarkiv/Nationella-riktlinjer, ladda sedan ner ”KML nationella riktlinjer appendix”

ANDERS NYSTRAND, LEG LÄKARE OCH FRILANSSKRIBENT



VID RECIDIV eller efter första progression



FASLODEX™ 500mg
fulvestrant

Faslodex 500 mg förlänger tid till progress.*
Mediantid till progress 6,5 månader.¹

*Förlänger tid till progress jämfört med 250 mg (HR 0,8, p-value 0,006).

FASLODEX™ (fulvestrant) R_x, 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. Senaste översyn av Produktresumén 2012-02-17. För övrig information se www.fass.se.

151 85 Södertälje tel: 08 – 553 260 00

HORMONAL CARE BY

AstraZeneca 

Patienter med olika former av talassemi drabbas ofta av järninlagring i hjärtat, vilket kraftigt ökar risken för hjärtinfarkt och tidig död. Med magnetkamera kan läkarna upptäcka riskpatienter. Genom tidig och aggressiv förebyggande behandling kan många fall av tidig hjärtdöd undvikas, visar studier som presenterades under EHA, där även transfusioner, järninlagring och katering vid MDS diskuterades.

Behandling med det kelerande läkemedlet deferasirox ger en jämn minskning av järnkonzentrationen i levern hos alla subgrupper av patienter med icke transfusionsberoende talassemi, NTDT (non-transfusion dependent thalassemia). Mätning av serumferritin kan i viss mån förutsäga koncentrationen av järn i levern hos NTDT-patienter. Det visar resultaten från två studier som presenterades på EHA.

- Patienter med thalassemia major har ett kontinuerligt behov av blodtransfusioner och behandlas med kelerande läkemedel (deferaxamin, deferasirox respektive deferipron) för att motverka skadlig järninlagring i olika organ (sekundär hemokromatos).

Vid NTDT, det vill säga mildare och medelsvåra former av talassemi som inte klassas som thalassemia major, kan patienterna ibland behöva tillförsel av blod men är inte beroende av ständiga transfusioner. Trots detta får även många av dessa patienter överskott av järn och järninlagring i olika organ.



EHA-KONGRESSEN

BEHANDLING AV JÄRNINLAGRING VID TALASSEMI OCH MDS



– Den huvudsakliga orsaken till detta är ökad absorption av järn från tarmen, som drivs av den ineffektiva erytropoesen, säger professor Ali Taher, avdelningen för hematologi och onkologi, American University of Beirut, Libanon. Järnöverskottet ökar risken för exempelvis tromboser, infarkter, mjältförstoring, pulmonell hypertension och levercancer.

– Även depression och ångest är vanligt, påpekar Ali Taher. Studier har visat att NTDT-patienter faktiskt har lägre livskvalitet än patienter med thalassemia major.

JÄRNKONCENTRATIONEN I LEVERN

- I den ettåriga randomiserade, placebokontrollerade och dubbelblinda studien Thalassa utvärderades effekterna av behandling med den perorala keleraren deferasirox till NTDT-patienter. Framför allt studerades hur behandlingen påverkade järnkonzentrationen i levern, LIC (liver iron concentration). I studien ingick sammanlagt 166 patienter; 95 med beta-tha-



Ali Taher

lassemia intermedia, 49 med HbE beta-thalassemia och 22 med alfa-thalassemia.

Alla patienter hade haft diagnosen i mer än 10 år. Deras järnkoncentration i levern var vid studiens början över 5 mg Fe/g dw (biopsi, torrsvikt), och deras serumferritin-värden var högre än 300 ng/ml. Patienterna randomiserades till fyra olika behandlingsarmar: deferasirox 5 mg/kg respektive placebo 5 mg/kg dagligen, samt deferasirox 10 mg/kg respektive placebo 10 mg/kg dagligen.

Dessa doser kunde dubblas hos de patienter som efter halva tiden (sex månader) inte hade svarat tillfredsställande på behandlingen. Dubblerad dos gavs till de patienter som då fortfarande hade LIC-värden över 7 mg Fe/g dw och/eller mindre än 15 procents minskning jämfört med utgångsvärdet.

Hos placebogruppen hade LIC-värdena efter ett år ökat med i genomsnitt 0,38 mg Fe/g dw jämfört med utgångsvärdena.

Bland de patienter som under hela studien fick deferasirox 5 mg/kg dagligen sjönk LIC-värdena med i genomsnitt 1,88 mg Fe/g dw. Hos patienterna som efter ett halvår fick dubblerad dos (till 10 mg/kg dagligen) blev det genomsnittliga slutvärdet ungefär detsamma, en minskning med 1,82 mg Fe/g dw.

De som fick startdosen 10 mg/kg dagligen och behöll denna under hela studien fick i genomsnitt en minskning av LIC-värdena med 3,57 mg Fe/g dw. Bland de patienter som efter ett halvår fick dubblerad dos (till 20 mg/kg dagligen) minskade genomsnittsvärdet med 4,02 mg Fe/g dw.

– Resultaten visar alltså att de patienter som från början fick startdosen deferasirox 10 mg/kg dagligen fick störst sänkning av LIC-värdena, och denna minskning blev ännu större för patienterna som fick dosökning till 20 mg/kg dagligen, kommenterar Ali Taher. LIC-värdena minskade hos alla subgrupper, och vi observerade inga skillnader när det gäller biverkningar och säkerhet.

Sammantaget visar studien att effekterna av deferasirox är likartad för dessa olika typer av NTDT-patienter.

MR – SÄKRASTE METODEN

- I en annan studie användes data från Thalassastudien för att analysera förhållandet mellan serumferritin (SF) och järnkoncentrationen i levern (LIC).

– Järnkoncentrationen i levern mäts säkrast med hjälp av magnetkamerateknik, men tillgången till denna metod är begränsad i många delar av världen, säger Ali Taher. Det skulle därför vara praktiskt om ferritinvärden kunde användas för att uppskatta och kontrollera järnöverskott och järninlagring i levern. I denna studie använde vi ferritinvärden och LIC-värden (bestämda med magnetkamerateknik) från 282 NTDT-patienter för att få fram statistiska korrelationer mellan ferritin och järnkoncentrationen i levern.

Resultaten från studien visar att ett SF-värde över 800 ng/ml med hög säkerhet (91,7 procents sannolikhet) motsvarar ett LIC-värde högre än 5 mg/g dw. Det var den gräns som i



John-Paul Carpenter

Thalassastudien användes för att behandling med deferasirox skulle påbörjas.

SF-värden över 2 000 ng/ml innebär med hög säkerhet (92,9 procents sannolikhet) att patientens LIC-värde är högre än 7 mg Fe/g dw. I Thalassastudien var detta tröskelvärde för dosökning av deferasirox.

Ett SF-värde under 300 ng/ml innebär å andra sidan 100 procents sannolikhet för att LIC-värdet är under 7 mg Fe/g dw och 86,7 procents sannolikhet för att det är under 5 mg Fe/g dw. SF-värden mellan 300 och 800 ng/ml ger dock bara 46,4 procents sannolikhet för att patientens LIC-värde är under 5 mg Fe/g dw.

– I praktiken innebär dessa resultat att mätning av serumferritin hos vissa NTDT-patienter kan användas för att styra behandling med kelerare, kommenterar Ali Taher. Om SF är under 300 ng/ml förefaller det vara säkert att avsluta (eller inte påbörja) behandling med kelerare. Vid SF-värden över 800 och 2000 ng/ml är det däremot adekvat att påbörja kelering eller öka dosen av pågående behandling.

– När SF-värdena är mellan 300 och 800 ng/ml är osäkerheten för stor för att man ska få någon klinisk vägledning. Då är det önskvärt att man med hjälp av magnetkamerateknik fastställer LIC-värdet för att kunna styra den kelerande behandlingen, avslutar Ali Taher.

MR KAN FÖREBYGGA HJÄRTDÖD

• I hela världen upptäcks varje år cirka 25 000 barn med talassemi (Thalassemia major) som behöver blodtransfusioner. Hos de flesta patienter som får regelbundna transfusioner är ackumulation av järn i hjärtat orsaken till hjärtsjukdom och tidig död.

Järninlagring i hjärtat vid talassemi är vanligt även hos patienter som är väl behandlade med regelbundna transfusioner och kelerande läkemedel.

– Med magnetkameraundersökning (cardiovascular magnetic resonance, T2* CMR) kan vi upptäcka vilka patienter som är drabbade. Genom tidig och aggressiv förebyggande behandling till dessa riskpatienter kan många fall av tidig hjärtdöd undvikas, säger **John-Paul Carpenter**, Royal Brompton CMR Unit, London.

John-Paul Carpenter har lett en undersökning omfattande 3 411 talassemipatienter från hela världen. Data från patienternas T2* CMR-undersökningar analyserades och jämfördes med hur det senare gått för patienterna. Resultaten visade på ett starkt samband mellan järninlagring i hjärtat och framtida hjärtsjukdom och död.

– T2* CMR erbjuder en kalibrerad och reproducerbar mätning av järn i myokardiet, och denna teknik används numera rutinmässigt i många länder, berättar John-Paul Carpenter.

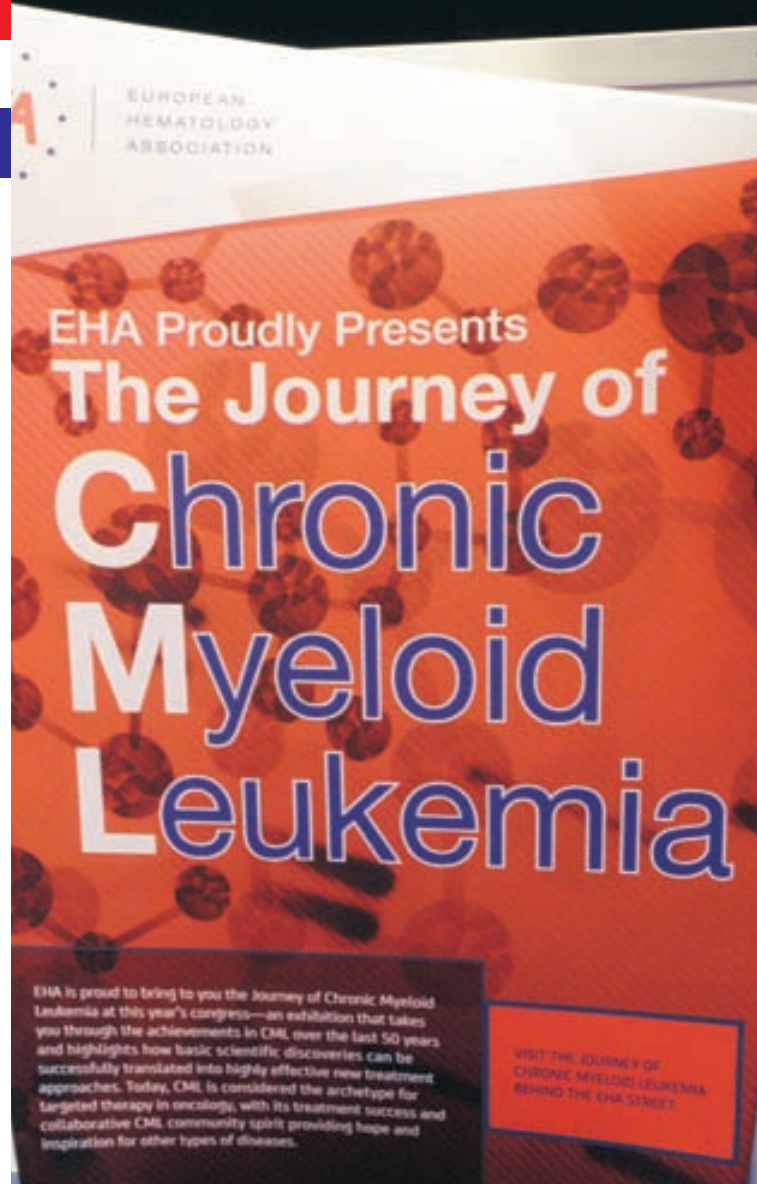
– I Storbritannien har dödligheten bland talassemipatienter dramatiskt minskat sedan introduktionen av T2* CMR och förbättrade kelerande läkemedel. Hittills har vi dock inte vetat mycket om hur tekniken används på andra håll i världen och hur resultaten av undersökningarna relaterar till patienternas prognos.

De drygt 3 000 patienterna i studien hade undersökts och behandlats på 34 olika center i olika delar av världen. Resultaten visade att 42,3 procent hade moderat till svår järninlagring i myokardiet. T2* CMR-värden under 10 ms var starkt förknippade med ökad risk för hjärtsjukdom och död.

– Det här var alltså patienter som hade tillgång till transfusioner, kelerande terapi och undersökning med T2* CMR, kommenterar John-Paul Carpenter. Hur vanligt det var med svår järninlagring bland patienterna varierade mycket mellan olika center. Det kan avspegla olika känslighet för järninlagring hos talassemipatienter i olika delar av världen.

– Resultaten visar att det finns en stor potential för att rädda liv genom tidig upptäckt av järninlagring i hjärtat, summerar John-Paul Carpenter. Men det faktum att drygt 40 procent av väl omhändertagna patienter har signifikant järninlagring tyder på att många behöver betydligt mer aggressiv förebyggande terapi i syfte att undvika hjärtsjukdomar.

– För att identifiera de patienter som behöver sådan aggressiv behandling är T2* CMR ett centralt verktyg. Tekniken borde därför spridas och användas betydligt mer än den gör i dag, avslutar John-Paul Carpenter.



"42,3 procent av de drygt 3 000 patienterna i studien hade moderat till svår järninlagring i myokardiet".

KELERING CENTRALT VID MDS

• Behandling med det kelerande läkemedlet deferasirox minskar inlagringen av järn i levern och förbättrar leverfunktionen hos patienter med myelodysplastiskt syndrom (MDS). Den kelerande behandlingen tycks även förbättra benmärgens funktion och hematopoesen. Det framgår av två studier som presenterades på EHA-kongressen.

Myelodysplastiskt syndrom, MDS, förekommer i många olika svårighetsgrader. Enligt det WHO-baserade klassifikationssystemet Prognostic Scoring System (WPSS) varierar den förväntade överlevnaden efter diagnostillfället från cirka ett år hos de svårast sjuka (very high risk) till 9–12 år hos de som har mindre elakartad sjukdom (very low risk).

Många patienter med MDS behöver regelbundna blodtransfusioner. Det kan leda till järnöverskott och inlagring av järn i olika organ, vilket ytterligare försämrar prognosen. Behandling med kelerande läkemedel är därför central vid MDS. På EHA-kongressen redovisades resultaten av flera studier om effekterna av kelering vid MDS.

”Många patienter med MDS behöver regelbundna blodtransfusioner. Det kan leda till inlagring av järn i olika organ, vilket ytterligare försämrar prognosen.”

FÖRBÄTTRAD LEVERFUNKTION

• I en studie av 124 MDS-patienter med förhöjda järnkonzentrationer i levern, huvudsakligen mätt med magnetkamera-teknik (R2-MRI), utvärderades effekter av ett års behandling med deferasirox.

– Bland patienter som vid studiens början hade högre järnkonzentrationer i levern än 7 mg Fe/g dw minskade den kelerande terapin både nivåerna av ferritin i serum och järninlagringen i levern, berättar professor **Norbert Gatterman**, Heinrich-Heine-universitetet, Düsseldorf, Tyskland. Även patienternas förhöjda nivåer av alaninaminotransferas minskade eller normaliserades, vilket tyder på att deras leverfunktion förbättrades.

– Det fanns en signifikant korrelation mellan ferritin, alaninaminotransferas och järninlagring i levern. Sammantaget visar resultaten att behandling med deferasirox mot medelsvårt till svårt järnöverskott minskar järninlagringen och kan förbättra leverfunktionen hos MDS-patienter, avslutar Norbert Gatterman.

• I en långtidsuppföljning studerades effekterna av behandling med deferasirox till 55 patienter med lågrisk-MDS. Dessa patienter hade vid studiens början varit beroende av blodtransfusioner i minst ett år och hade kraftigt förhöjda nivåer av ferritin.

– Alla patienter fick vid studiens början deferasirox 10 mg/kg peroralt dagligen, berättar **Salvatore Improta**, UOC Ematologia ASL Napoli 1 Centro, Neapel, Italien. Efter en respektive tre månader höjdes dosen till 20 respektive 30 mg/kg per dag.

– Efter ett halvårs behandling med deferasirox sjönk nivåerna av ferritin hos alla patienter, i genomsnitt med 60 procent, fortsätter Salvatore Improta. Behovet av blodtransfusioner sjönk med cirka 50 procent hos 16 patienter, och en patient klarade sig helt utan transfusioner. Dessa positiva effekter kvarstod även vid uppföljningen fyra år efter behandlingsstarten.

– Våra resultat bekräftar att behandling med deferasirox är effektivt för att minska järnöverskottet hos transfusionsberoende lågrisk-MDS-patienter, summerar Salvatore Improta. Terapin gav inte heller några toxiska effekter eller betydande biverkningar.

– Det faktum att transfusionsbehovet kraftigt minskade hos en tredjedel av patienterna tyder på att det finns ”responders” och ”non-responders” på deferasiroxterapin.

Den positiva effekt som kelering har på blodbildningen är redan känd. Orsaken anses vara att fritt järn i benmärgen har en toxisk verkan på hematopoesens prekursorer, och när järnöverskottet elimineras minskar denna hämning av blodbildningen.

– Men nya studier tyder på att deferasirox, oberoende av den kelerande effekten, kan ha en terapeutisk roll hos vissa MDS-patienter. Det tycks som om deferasirox är en potent hämmare av transkriptionsfaktorn NFkB (Nuclear Factor kappaB). Denna egenskap anses bland annat minska oxidativ stress och inflammatoriska reaktioner och kan därmed bidra till att normalisera blodbildningen, avslutar Salvatore Improta.

ANDERS NYSTRAND, LEG LÄKARE OCH FRILANSSKRIBENT



EHA-KONGRESSEN

INJEKTION PÅVERKAR LIVET

– Kvinnor med oförklarliga trötthetssymtom, som har järnbrist men inte anemi, kan förbättras av en intravenös injektion med 1 000 mg järn, säger Michael Hedenus, överläkare vid hematologiska sektionen, medicinkliniken på Sundsvalls sjukhus. På en presskonferens under EHA redovisade han resultaten från en internationell studie där 290 kvinnor deltog.



FÖR KVINNOR MED JÄRNBRIST

- – Järnbrist utan anemi (IDNA, Iron Deficiency Non-Anemic) är ganska vanligt hos kvinnor i fertil ålder, säger **Michael Hedenus**. Prevalensen varierar i olika studier från 4 till 33 procent, och bland tonårsflickor kan cirka hälften ha sådan järnbrist.

- Menstruation, livsstil och matvanor är några faktorer som bidrar till detta. Järnhaltig mat som kött, blodmat eller särskilt järnhaltiga grönsaker saknas ofta på matsedeln. Samtidigt äter vi förhållandevis lite mat som gynnar järnupptaget och för mycket mat som hämmar det.



Michael Hedenus

ENGÅNGSDOS JÄRN INTRAVENÖST

– Sedan tidigare vet vi att upprepad tillförsel av järn kan minska trötthetssymtom hos kvinnor som har järnbrist men inte anemi, fortsätter Michael Hedenus. I den här internationella studien utvärderade vi effekterna av en intravenös engångsdos med 1 000 mg järn (järnkarboxymaltos).

I studien ingick 290 friska premenopausala kvinnor som alla hade järnbrist och uttalade trötthetssymtom (5 poäng eller högre enligt PFS, Piper Fatigue Scale). Dessa kvinnor hade inte anemi utan normala Hb-värden (över 11,5 g/dl). Deras järnbrist bestod av antingen serumferritin lägre än 50 ng/ml och transferrinmättnad (TSAT) mindre än 20 procent, eller serumferritin lägre än 15 ng/ml.



Nancy Andrews

”Kvinnor med oförklarlig trötthet och järnbrist utan anemi kan ha nytta av järnsubstitution.”

Kvinnor med aktuell depression eller annan känd sjukdom och kvinnor som vägde mindre än 50 kg eller mer än 90 kg inkluderades inte i studien. De som hade tagit något järntillskott inom fyra veckor före provtagningen exkluderades också.

Hälften av kvinnorna behandlades med 1 000 mg järn intravenöst, medan hälften fick placebo (en injektion med saltlösning). Vid tre tillfällen – efter 7, 28 respektive 58 dagar – följdes kvinnorna upp med tester enligt PFS. Förbättring definierades som minst en poängs minskning jämfört med utgångsvärdet (som alltså var 5 eller högre) enligt denna skala.

– Vid den sista uppföljningen efter 58 dagar hade 65,3 procent av de kvinnor som fått järninjektion förbättrats, berättar Michael Hedenus. Motsvarande siffra i placebogruppen var 52,7 procent. Även placeboeffekten var alltså stor, men skillnaden är statistiskt signifikant till förmån för behandlingsgruppen. Denna skillnad kunde ses redan vid den första uppföljningen sju dagar efter injektionen.

– Bland de kvinnor som fått järn var det 33 procent som efter 58 dagar hade uppnått minst 50 procents minskning av sina trötthetssymtom, mätt med PFS, fortsätter Michael He-

denus. I placebogruppen var det bara hälften, 16 procent, som förbättrades med 50 procent eller mer.

Vid studiens slut (58 dagar efter injektionen) var det bland de järnbehandlade patienterna 99,3 procent som hade fyllda järndepåer, jämfört med 2,1 procent i placebogruppen. Alla i den behandlade gruppen hade då Hb-värden över 120, jämfört med 81 procent i placebogruppen.

– Patienternas egen skattning av sin livskvalitet var också signifikant högre i behandlingsgruppen än i placebogruppen, fortsätter Michael Hedenus. Genomsnittligt kände sig kvinnorna som fått järn piggare, mer belåtna och rofyllda jämfört med dem som fått placebo. Värt att notera är att förbättringarna i de olika skattningsskalorna var särskilt stora hos de kvinnor som före järninjektionen hade en transferrinmättnad (TSAT) under 20 procent.

– Biverkningar rapporterades av 57 procent av kvinnorna i behandlingsgruppen och 49 procent av kvinnorna i placebogruppen. De allra flesta biverkningar upplevdes som milda eller måttliga.

– Resultaten tyder på att kvinnor med oförklarlig trötthet och järnbrist utan anemi kan ha nytta av järnsubstitution, kommenterar Michael Hedenus. Dessa patienter är ofta missförstådda och kan i onödan få diagnoser som depression och utbrändhet. Ofta reagerar sjukvården inte förrän järnbristen visar sig som onormalt låga Hb-värden.

– Men vår studie visar alltså att en engångsdos med 1 000 mg järn intravenöst effektivt fyller på järndepåerna och kan minska trötthetssymtomen och förbättra livskvaliteten även hos kvinnor med järnbrist utan anemi. Detta gäller särskilt om deras transferrinmättnad är under 20 procent. Resultaten understryker vikten av att upprätthålla en normal järnstatus oberoende av Hb-nivåer, avslutar Michael Hedenus.

TRANSFERRINRECEPTORN KARTLAGD

• Vad skulle hända om våra celler saknade transferrinreceptor? År 1984 publicerades en fallbeskrivning om en patient med förvärvad autoimmunitet (antikroppar) mot transferrinreceptorn. Patienten fick svår anemi, diabetes och blev svårt undernärld på grund av absorptionsstörningar. Immunosuppressiv behandling ledde till en dramatisk förbättring.

– Transferrinreceptorn behövs inte bara för de celler som svarar för hematopoesen. Den är också nödvändig för tarmarna, musklerna och för att hjärtat ska fungera normalt, säger Nancy Andrews, Duke University School of Medicine, Durham, North Carolina, USA, en av världens ledande experter på kroppens järnmetabolism.

Nancy Andrews har i en rad ”knock-out-experiment” med transgena möss kartlagt vilken roll transferrinreceptorn spelar för olika vävnader och organ.

– Musembryon som helt saknar transferrinreceptor 1 dör tidigt på grund av grav anemi, försämrade erytropoes och tillväxthämning. Helt klart är att transferrinreceptorn är nödvändig för hematopoesen. Men andra vävnader kan ta upp järn utan transferrin, så det har varit oklart vilken roll som



transferrinreceptor 1 spelar i övriga organ, säger Nancy Andrews.

– Vi har därför framställt möss som saknar transferrinreceptor 1 i vissa specifika organ, fortsätter hon. Det visade sig att receptorn inte alls behövs i leverceller (hepatocyter) eller pankreasbetaceller, och förmodligen inte heller i de flesta andra celltyper i bukspottkörteln.

– De möss som saknar transferrinreceptor 1 i skelettmuskelvävnad får dock svår tillväxthämning, förlust av kroppsfett, fettlever och hypoglykemi och dör efter cirka en vecka. Dessa skador beror på den järnbrist som avsaknaden av transferrinreceptor 1 orsakar.

– Möss som saknar transferrinreceptor 1 i tarmceller (enterocyter) får svåra skador på tarmepitelet och dör redan efter någon dag. Det beror dock inte på järnbristen, eftersom tarmen kan absorbera järn utan transferrinreceptor 1. I tarmen tycks alltså receptorn ha någon annan viktig funktion för cellerna.

HJÄRTAT EXTREMT KÄNSLIGT

– När vi slår ut mössens transferrinreceptor 1 i hjärtmuskelvävnad drabbas de av kardiomyopati och dör inom ett par veckor, fortsätter Nancy Andrews. Hjärtat är extremt känsligt för förlust av transferrinreceptor 1, i motsats till andra vävnader som har rikligt med mitokondrier. Avsaknaden av transferrinreceptor 1 orsakar järnbrist i hjärtat, vilket aktiverar hypoxiinducerande gener. Därmed störs oxidativ fosforylering, vilket leder till mitokondrierubbningar, kardiomyopati och död.

– Detta kanske kan bidra till att förklara varför tillskott av järn tycks vara till nytta för patienter med hjärtsjukdomar, oberoende av om de har anemi eller inte, kommenterar Nancy Andrews.

ANDERS NYSTRAND, LEG LÄKARE OCH FRILANSSKRIBENT



Känsla av sammanhang påverkar sjukas upplevelse av livskvalitet



Ann Langius-Eklöf, professor i omvårdnad med inriktning mot utveckling av utbildning vid institutionen för neurobiologi, vårdvetenskap och samhälle.

Livskvalitet upplevs olika av personer med samma medicinska förutsättningar. Många individuella faktorer spelar in och en av de viktigaste är personens förmåga att hantera påfrestande situationer, kallat Känsla av sammanhang (KASAM). Begreppet speglar personens förhållnings-sätt till hur begripligt, hanterbart och meningsfullt livet ter sig. Ann Langius-Eklöfs forskning studerar bland annat hur patientens perspektiv kan tas tillvara i den dagliga vården exempelvis med hjälp av modern informationsteknologi.

När Ann Langius-Eklöf som ung sjuksköterska kom i kontakt med svårt sjuka patienter med cancer i munhåla och svalg, slogs hon av att vissa patienter föreföll må så mycket bättre än andra – och också hade bättre överlevnad. Att de verkade uppleva livskvalitet trots sin svåra sjukdom.

– Det här var patienter med enorma svårigheter att äta och dricka och som var mycket förändrade till utseendet. Hur kunde det komma sig att det var så stor skillnad i överlevnad trots att de fick samma antitumörbehandling. Varför överlevde vissa i 15 månader och andra bara i tre?

När Ann Langius-Eklöf en tid därefter gick en kurs i psykosocial onkologi kom hon i kontakt med begreppet KASAM, det vill säga hur känslan av sammanhang påverkar vår upplevelse av livskvalitet. Begreppet lanserades på

1970-talet av Aaron Antonowsky, professor i medicinsk sociologi vid Ben Gurion University of the Negev, Beersheba, Israel.

KÄNSLAN AV SAMMANHANG

KASAM omfattar tre komponenter; dels upplevelsen av inre och yttre skeenden (begriplighet), dels att de resurser dessa skeenden kräver finns tillgängliga (hanterbarhet), dels engagemanget i livets utmaningar (meningsfullhet).

– Det var då allt föll på plats, säger Ann Langius-Eklöf, som i dag är professor i omvårdnad med inriktning mot utveckling av utbildning vid Karolinska institutet. Känslan av sammanhang visade sig bättre på att förutsäga hur cancerpatienter mår än exempelvis tumörstorleken. KASAM var svaret på mina frågor. Det här ledde till att jag börja forska.



Onkologi i Sverige har fått möjlighet att publicera ett antal presentationer av professorer vid Karolinska Institutet och deras forskning. Presentationerna har skrivits av medicinjournalist **Eva Cederquist**. Artiklarna har tidigare varit införda i Karolinska institutets installationsskrift 2011.



"Känslan av sammanhang visade sig bättre på att förutsäga hur cancerpatienter mår än exempelvis tumörstorleken."

Hon disputerade 1995 på en avhandling om patienter med cancer i munhåla och svalg och kom under avhandlingsarbetet att samarbeta med Antonowsky, som då var verksam som gästprofessor i Lund.

Ann Langius-Eklöfs forskning har fokuserat på hur KASAM påverkar patienter inom klinisk omvårdnad i samband med bland annat cancer, hiv/aids, yrsel och fibromyalgi. Resultaten har fortsatt visat att livskvalitet upplevs väldigt olika trots att de medicinska förutsättningarna är desamma.

– Patienter med svår yrsel kan ofta må lika dåligt som många andra patienter med njursjukdom eller cancer. Vår forskning har visat att det inte är yrselsymtomens svårighetsgrad som avgör

hur dessa patienter mår, utan deras känsla av sammanhang.

De patienter som ingått i omvårdnadsprogrammet "Syster yrsel" har anggett färre områden som de upplever som bevärliga och de mår också bättre i sina symtom, säger hon.

VIKTIGT MED BRA SOCIALT NÄTVERK

Känslan av sammanhang kan beskrivas som det sammanlagda resultatet av vårt genetiska arv, av det sammanhang vi föds in i, vår barndom respektive uppväxt, våra livserfarenheter och vår sociala kontext. Ett bra socialt nätverk är exempelvis en viktig faktor för känslan av sammanhang liksom att ha en religiös tro.

En viktig fråga för forskningen är om KASAM kan förändra sig över tid, det



vill säga om det går att mäta en förändring i poäng på en skala, och om detta i så fall har någon klinisk relevans.

Vid universitetssjukhuset i Örebro respektive en bröstcancermottagning i Stockholm pågår nu en studie där man under tio års tid följer kvinnor som gör mammografi för att se om KASAM förändras hos de kvinnor som utvecklar, respektive inte utvecklar, bröstcancer. Det är det enda sättet att få reda på KASAM före diagnos, förklarar hon.

En annan studie har tidigare följt kvinnor med bröstcancer i tre år från diagnostillfället och då inte kunnat notera någon skillnad i KASAM över tid.

Ann Langius-Eklöf menar att informationsteknologin kan få stor betydelse när det gäller att ta tillvara patienternas perspektiv.

– I min framtida värld är det lika naturligt att patienten själv rapporterar sina symtom eller behov på en dator som att lämna blodprov eller göra en röntgenundersökning.

VIKTIGT VÅRDEN SER BEHOVEN

I höst startar en multiprofessionell studie vid några svenska högskolor där mobiltelefoniteknik kopplat till ett sjukhusbaserat serversystem ska testas för patienter med prostatacancer och bukspottkörtelcancer. Patienterna får själva knappa in på telefonen om de behöver råd om egenvård. Ett så kallat alertsystem är kopplat till personsökare som gör att personalen snabbt kan se om något akut händer.

– Det här gör att vi i sjukvården får bättre kunskap om hur det fungerar

hemma. Patienten kommer också in till sjukhus vid rätt tidpunkt liksom vi kan behandla symtomen vid rätt tillfälle.

Att forskningen så tydligt visar att människors känsla av sammanhang har betydelse för hur vi hanterar svåra situationer är något som man inte kan bortse ifrån, säger hon. Det är därför viktigt att vårderna ser varje patients behov av stöd och omhändertagande.

– Ett rutinmässigt omhändertagande av patienter gynnar inte dem med låg känsla av sammanhang. Omhändertagandet måste ske individuellt. Vissa patienter har hög egenvård och kommer på utbildningar och till stödgrupper medan andra kanske ska följas i långsiktiga uppföljningar i kontakt med sjuksköterska.

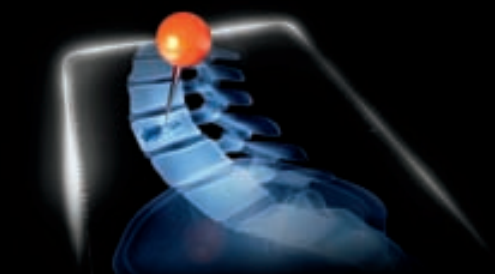
EVA CEDERQUIST, MEDICINJOURNALIST



XGEVA®s effekt och säkerhet har utvärderats i jämförande studier med Zometa® (zoledronsyra) ¹⁻³

Resultat:

- Tiden till en första och efterföljande skelettrelaterade händelser var signifikant längre hos patienterna som behandlades med XGEVA®, jämfört med Zometa® ¹⁻³
- XGEVA® administreras som en subkutan injektion var 4:e vecka. Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt njurfunktion¹



XGEVA® (denosumab) R_x F 120 mg injektionsvätska, lösning. ATC kod: M05BX04

Indikation: Förebyggande av skelettrelaterade händelser (patologisk fraktur, strålbehandling av skelettet, ryggmärgskompression eller skelettkirurgi) hos vuxna med skelettmetastaser från solida tumörer. För fullständig information vid förskrivning och produktresumé se www.fass.se. Datum för godkännande av produktresumén; augusti 2012

AMGEN®

Oncology

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

Referenser:

1. XGEVA® Produktresumé, Amgen augusti 2012, www.fass.se
2. Stopeck AT, et al. J Clin Oncol. 2010;28:5132-5139.
3. Fizazi K, et al. Lancet. 2011;377:813-822.

DMO-SWE-AMG-427-2012- October-P

XGEVA®
(denosumab)

Livsstilen och infektioner viktiga faktorer bakom cancerutveckling



Elisabete Weiderpass, professor i medicinsk epidemiologi vid institutionen för medicinsk epidemiologi och biostatistik.

Åtminstone 35 procent av all cancer i världen skulle kunna förebyggas genom en förändrad livsstil inom bland annat områden som rökning, alkoholkonsumtion, kost, fetma, fysisk aktivitet och förebyggandet av infektioner som hiv, EBV och HPV. Elisabete Weiderpass forskning studerar riskfaktorer för dålig hälsa i allmänhet och cancer i synnerhet och hur dessa kan påverkas. Sådana faktorer inkluderar förutom livsstil och infektioner också dessa faktorer interaktion med den individuella genetiken.

Elisabete Weiderpass är professor i medicinsk epidemiologi vid Karolinska institutet. Hon forskar framförallt inom områdena livsstil och hälsa, infektioner, arbetsrelaterad hälsa och cancerutveckling. Tyngdpunkten ligger på cancer. Cirka 80 procent av hennes forskning rör förebyggandet av cancer.

– Rökning, alkoholkonsumtion, kost, motion, användning av hormoner, exponering för ultraviolett UV-strålning från solen respektive från artificiella källor som solarier, samt exponering för olika kemiska substanser i arbetslivet har alla oerhört stor betydelse för hälsan och utvecklandet av cancer, säger hon.

Dessutom orsakar olika infektioner, inklusive virusinfektioner som hiv, Epstein Barr-virus (EBV), Humant papillom-virus (HPV) och hepatit B- respektive hepatit C-virus, åtminstone 20

procent av all cancer i världen. Elisabete Weiderpass forskar kring virusformerna hiv, EBV och HPV.

Hiv orsakar ett flertal cancersjukdomar som bland annat Kaposi sarkom, non-Hodgkins lymfom, Hodgkins lymfom och cervixcancer, det vill säga livmoderhalscancer, ändtarmscancer och konjunktiv cancer, som drabbar ögat. EBV orsakar bland annat tumörsjukdomen Burkitts lymfom.

HPV orsakar också ett flertal cancerformer som exempelvis cervixcancer, cancer i olika underlivsorgan respektive i munhåla och svalg samt konjunktiv cancer.

Inom ramen för den forskning hon bedriver i Norge studerar Elisabete Weiderpass för närvarande hur vaccinationen mot HPV har påverkat förekomsten av cervixcancer.



– Om de livsstilsfaktorer som orsakar cancer kunde kontrolleras, alternativt elimineras när det gäller tobak, och infektioner som orsakar cancer förebyggas genom vaccination eller åtgärder som förhindrar överföring, skulle nästan hälften av alla cancerformer i världen försvinna, säger hon.

KVINNORS LIVSSTIL OCH HÄLSA

I en stor svensk-norsk studie om livsstil bland kvinnor forskar Elisabete Weiderpass kring sambandet mellan livsstil och fysisk och psykisk hälsa hos 50 000 svenska respektive 150 000 norska kvinnor. Studien, som pågått sedan början av 1990-talet, heter "Kvinnors livsstil och hälsa" i Sverige och "Kvinnor og kreft" i Norge.

Kvinnorna har fått fylla i ett formulär där de svarat på frågor om bland annat kosthåll, alkoholkonsumtion, arbetsuppgifter och eventuell hormonbehandling. Dessa uppgifter har sedan koordinerats med olika registeruppgifter för kartläggande av vilka faktorer som kan associeras till olika kardiovaskulära sjukdomar, psykiska tillstånd och cancer.

Denna studie, liksom flera andra av Elisabete Weiderpass studier, har visat att solande i solarier ger upphov till malignt melanom, respektive att användning av p-piller dramatiskt minskar risken för ovarialcancer. Riskminskningen

för denna cancersjukdom är linjär, ju längre tids intag av p-piller desto mindre blir risken, förklarar hon.

– Hormonbehandling med östrogen ökar i stället risken för ovarialcancer och endometrial cancer, det vill säga cancer i livmodern. Kombinerat östrogen med progesteron kan det leda till ökad risk för bröstcancer och ovarialcancer.

Elisabete Weiderpass forskar även kring arbetsrelaterad cancer, bland annat i en studie som kartlägger andelen arbetsrelaterade cancerfall i de nordiska länderna och de bakomliggande orsakerna.

FAKTORER FÖR GOD HÄLSA

Ett annat forskningsspår är faktorer för god hälsa i allmänhet. All motion som ökar hjärtats rytm liksom förebyggande av övervikt och fetma är två mycket viktiga faktorer för såväl fysisk som psykisk hälsa liksom för ett långt och hälsosamt liv, menar Elisabete Weiderpass. Det har framförallt betydelse för att förebygga cancer och hjärt-kärlsjukdom.

Hon är huvudansvarig forskare i en ny finsk studie som Samfundet Folkhälsan i Helsingfors initierat och som handlar om hälsan bland 11-åriga barn och deras föräldrar. Samfundet Folkhälsan är en ideell finsk organisation som är aktiv framförallt inom den svensktalande delen av befolkningen.

Studien kommer att undersöka olika orsaker till hälsa och startar med studier kring obesitas, bulemi, anorexi respektive psykisk sjukdom.

– Vi har nyligen börjat rekrytera personer till studien och hoppas sammanlagt få ihop cirka 40 000 barn. Förhoppningsvis kan vi sedan följa upp dem under hela livet. Vi vill studera om det finns ett samband mellan genetisk predisposition och olika livsstilsfaktorer. Studien görs i samarbete mellan Samfundet Folkhälsan, Karolinska institutet och flera internationella samarbetspartners.

Elisabete Weiderpass har tidigare forskat och undervisat mycket internationellt inom olika projekt i flera länder i såväl Europa, Latin- och Nordamerika, som Afrika och Asien.

För närvarande deltar hon i diskussioner på KI:s institution för medicinsk epidemiologi och biostatistik (MEB) om eventuella kurser i cancerepidemiologi på doktorandnivå.

"Om de livsstilsfaktorer som orsakar cancer kunde kontrolleras, alternativt elimineras eller förebyggas, skulle nästan hälften av alla cancerformer i världen försvinna."

Myc – spindeln i nätet för tumörcellers överlevnad



Lars-Gunnar Larsson, professor i tumör- och cellbiologi med inriktning mot transkriptionell reglering vid institutionen för cell- och molekylärbiologi.

Transkriptionsfaktorer är proteiner som styr uttrycket av gener, det vill säga vilka gener som ska vara aktiva respektive inaktiva i en cell. Detta avgör bland annat cellens identitet, mognadsutveckling, uppgifter och om den ska dela sig. I en tumörcell är uttrycket av gener starkt förändrat, vilket leder till cancercellens abnorma beteende. Lars-Gunnar Larssons forskning studerar främst transkriptionsfaktorer med betydelse för tumörutveckling, framförallt nätverket kring proteinet och onkgenen Myc, som felreglerad bidrar till utvecklingen av cancer.

Transkriptionsfaktorn Myc upptäcktes 1979 som en av de första så kallade onkgenerna. En onkgen är en gen som styr den normala celldelning men som om den förändras, exempelvis genom mutation, kan leda till olika tumörsjukdomar.

I dag känner man till ett 60-tal onkgener som är exempelvis signalmolekyler, ytreceptorer eller transkriptionsfaktorer.

– Transkriptionsfaktorer som Myc kontrollerar direkt uttrycket av gener, säger Lars-Gunnar Larsson, professor i tumör- och cellbiologi med särskild inriktning mot transkriptionell reglering vid Karolinska institutet.

Sammanlagt tio till 15 procent av alla gener står under kontroll av Myc. Det är en mycket mångsysslande transkriptionsfaktor som därför är inblandad i

hela cancerprocessen inklusive celldelning, ökad ämnesomsättning och proteinsyntes, metastasering och angiogenes, det vill säga nybildningen av blodkärl. Vid uppmot hälften av alla cancerfall hos människa är Myc muterad, i synnerhet i aggressiva tumörtyper.

MYC ÖPPNAR SENESCENSSPÄRREN

Myc ska normalt inte vara aktiv när cellen inte ska dela sig, som när den vilar eller går i senescens, ett slags åldrandeprocess där cellen slutat dela sig för gott. Vanliga celler kan dela sig uppmot ett 50-tal gånger innan de går i senescens, stamceller ytterligare några fler.

– Tidigt efter onkogena förändringar, långt innan cellen nått det maximala antalet celldelningar, fungerar senescensprocessen som en av cellens två skyddsbarriärer mot cancerutveckling. För att

tumören ska kunna utvecklas vidare måste denna spärr elimineras, förklarar Lars-Gunnar Larsson.

– Vi har nyligen kunnat visa att Myc är en av de faktorer som öppnar senescensspärren i samarbete med proteiner som reglerar celledelning. Vi studerar nu i detalj hur Myc åstadkommer detta, bland annat när det gäller omprogrammering av genuttryck, och vilken betydelse det har för tumörbildning.

Som kroppens andra barriär mot tumörutveckling fungerar apoptos, programmerad celledöd. Myc är en stark trigger av apoptos liksom också av tumorsuppressorgenen p53, den viktigaste cellulära faktor som normalt förhindrar cancerutveckling. Cirka hälften av alla cancerceller har en muterad p53-gen.

– När Myc är överaktiv, aktiveras även p53 som säger åt cellen att dö eller gå i senescens. En annan vanligt förekommande onkgen i tumörer, Ras, trigger i stället igång senescensprocessen.

MYCS AKILLESHÄLAR

Forskargruppen studerar nu på vilket sätt Myc undertrycker senescens och vilka av de gener som kontrolleras av Myc som är involverade när transkriptionsfaktorn stänger av denna process. Syftet är att identifiera Mycs akilleshälar för att kunna angripa denna transkriptionsfaktor i tumörceller.

Gruppens och andras studier har visat att Myc är helt beroende av att kunna binda till andra proteiner, så kallade cofaktorer, för att vara aktiv.

En sådan är cellcykelproteinet CDK2, som binder till Myc och sätter på en fosfatgrupp som Myc behöver för att vara aktiv i transkriptionsprocessen. Avlägsnas CDK2, hindras Myc att aktivt bidra till tumörutveckling, förklarar Lars-Gunnar Larsson.

– I en leukemimodell där vi behandlar möss med CDK2-hämmare har vi sett att leukemiutvecklingen tillfälligt hämmas. Det innebär att vi nu har hittat åtminstone en molekyl som kanske skulle kunna kombineras med konventionell cancerterapi eller med nya läkemedel som Prima, det p53-aktiverande preparat som nu är i klinisk prövning.

Gruppen sätter nu upp olika djurmodeller för lungcancer, melanom och neuroblastom.

Nivåerna av Myc är strikt reglerade i cellen och Myc-proteinet bryts ned mycket snabbt efter tillverkningen, efter bara en halvtimme, vilket sannolikt är en säkerhetsåtgärd, menar Lars-Gunnar Larsson.

– Nedbrytningen sköts av speciella proteiner i cellen, så kallade E3-ligaser. Vi försöker kartlägga vilka signaler och vilka E3-ligaser som styr den här destruktionen. Vid Burkitts lymfom är Myc muterad, vilket gör att den finns kvar i två timmar i stället för bara en halvtimme. Det är en del av själva lymfomutvecklingen.

VISUALISERINGSMETODER

Gruppen har i samarbete med andra forskare utvecklat ett antal tekniker för att visualisera interaktioner mellan proteiner, bland annat bimolecular fluorescence complementation (BiFC), som utnyttjar green fluorescent protein (GFP), och en teknik kallad proximity ligation assay.

– Vi utnyttjar dessa metoder för att försöka hitta molekylära hämmare av interaktionerna mellan Myc och dess cofaktorer. Det skulle slå undan benen för den här transkriptionsfaktorn och på sikt potentiellt kunna få stor betydelse för cancerbehandling.

Förutom forskningen ser Lars-Gunnar Larsson det som en mycket viktig och stimulerande uppgift att aktivt delta i undervisning av studenter på såväl grund- som forskarutbildningsnivå.



”Myc är helt beroende av att kunna binda till andra proteiner, så kallade cofaktorer, för att vara aktiv.”

Viktigt att finna prognostiska markörer för mantelcellslymfom



Birgitta Sander, professor i patologi med särskild inriktning mot hematopatologi vid institutionen för laboratoriemedicin.

Lymfom är det övergripande namnet på en grupp elakartade tumörsjukdomar som drabbar lymfkörtlar och blodets lymfceller. I Sverige insjuknar cirka 2 000 personer årligen i dessa sjukdomar som har olika prognos och behandling. Birgitta Sander har i sin forskning främst inriktat sig på mantelcellslymfom, som har sämre prognos än många andra lymfom. Hon fokuserar på de molekylär- och cellbiologiska mekanismer som är viktiga för sjukdomsutvecklingen och markörer som kan förutsäga lymfomets aggressivitet, vilket skulle kunna leda till en mer individualiserad behandling.

I nom sjukdomsgruppen lymfom finns ett 40-tal undergrupper som alla har olika prognos och därför får olika behandling. En av de lymfomtyper med sämst prognos är mantelcellslymfom, en variant som utgår från immunsystemets B-lymfocyter. Drygt 100 personer insjuknar årligen i den här cancerformen, de flesta äldre än 65 år.

Mantelcellslymfom karakteriseras av en specifik gentranslokation där den del av kromosom 11 som innehåller genen för det cellcykelreglerande proteinet cyklin D1 i stället hamnar på kromosom 14. Det resulterar i överuttryck av detta protein.

– Normalt uttrycks inte cyklin D1 i B-lymfocyter. Men genen blir aktiv i de sjuka cellerna, eftersom den sitter på fel kromosom. Den blir då påslagen hela tiden. Det här påverkar cellcykelreglering och kan också sätta igång gentranskrip-

tion, säger Birgitta Sander, professor i patologi, med särskild inriktning mot hematopatologi, vid Karolinska institutet.

Man vet att den här translokationen är det första steget i en flerstegsprocess som kan leda till utveckling av mantelcellslymfom. Translokationen sker redan i benmärgen, innan B-lymfocyterna har mognat och flyttat till lymfkörtlarna.

– Men gentranslokationen räcker inte för att få mantelcellslymfom, förändringen kan även ses hos ett fåtal friska. Flera andra genetiska skador måste ske i cellerna för att ett lymfom ska uppkomma. Men man kan beskriva translokationen av cyklin D1 som ett förstadium till mantelcellslymfom.

ÖKAD KUNSKAP OM MEKANISMER

Birgitta Sanders forskning syftar till ökad kunskap om de bakomliggande sjukdomsmekanismerna vid mantelcell-

slymfom. Men också till att identifiera nya potentiella mål för behandling, exempelvis molekyler eller signalvägar som uttrycks annorlunda i lymfomceller jämfört med normala lymfocyter.

Hon studerar även vilka mekanismer som gör att vissa mantelcellslymfom har ett stillsamt förlopp, medan andra leder till en aggressivare sjukdomsbild.

– Vi söker dessutom efter tillförlitliga prognostiska markörer som kan ge underlag för en mer individualiserad behandling. I dag saknas bra markörer för att förutsäga sjukdomens aggressivitet.

Forskningen sker dels på kliniska grupper med lymfompatienter, dels på insamlat tumörmaterial, men också i modellsystem där forskargruppen använder cellinjer eller primära lymfomceller för att överuttrycka alternativt nedreglera gener.

Studier av tumörvävnad från en stor grupp patienter med mantelcellslymfom har kunnat identifiera ett stort antal gener med förändrat genuttryck jämfört med normala lymfocyter, bland annat två varianter av mRNA för cyklin D1. Tumörer som innehåller ett onormalt, mer stabilt cyklin D1-mRNA, delar sig snabbare och har sämre prognos än andra tumörer.

SMALL INTERFERING RNA

Forskargruppen har nyligen identifierat transkriptionsfaktorn SOX11 som ny markör för mantelcellslymfom. Den är normalt påslagen endast under embryonalperioden, då den reglerar organutvecklingen. SOX11 finns alltså inte i normala lymfocyter, säger Birgitta Sander.

– Men vi och andra forskargrupper har kunnat visa att de flesta mantelcellslymfom har SOX11, medan en undergrupp på cirka tio procent saknar denna transkriptionsfaktor. Vi tror att det kan innebära en annorlunda sjukdomsutveckling.

I aktuella försök har gruppen använt sig av siRNA, det vill säga "small interfering RNA" som är ett sätt som cellen själv använder för att reglera uttrycket av ett visst protein, för att tysta SOX11. Man har på så sätt kunnat identifiera ett 20-tal gener som transkriptionellt regleras av SOX11, varav flera är inblandade i cellmigration.

Gruppen har också kunnat visa att det vid mantelcellslymfom, men även

andra typer av lymfom, finns ett högt uttryck av cannabinoidreceptor typ 1 respektive typ 2 på lymfomcellerna. I normal vävnad finns höga nivåer av cannabinoidreceptor typ 1 främst i hjärnan. Denna receptortyp aktiveras av kroppsegna arachidonsyremetaboliter, så kallade endocannabinoider, och reglerar synaptisk kommunikation.

Cannabinoidreceptor typ 2 förekommer i höga nivåer i immunsystemet där den reglerar immunsvaret.

– Eftersom det finns högre nivåer cannabinoidreceptorer på lymfomcellerna än på vanliga B-lymfocyter öppnas möjligheten att kunna rikta in sig direkt på dem vid behandling. Vi har nu gjort lovande djurstudier där vi sett en kraftigt minskad tumörtillväxt vid behandling med en stabil variant av en endocannabinoid.

Birgitta Sander är kursansvarig för patologikursen på läkarutbildningen och föreläser om hematologiska sjukdomar. Hon menar att det är viktigt att beakta dimensionen forskning i undervisningen.

– Det är viktigt med läkare som följer med i forskningsfronten, speciellt för ett universitetssjukhus. Det är angeläget att visa läkarstudenterna den här rollmodellen redan från början.

"Forskargruppen har nyligen identifierat transkriptionsfaktorn SOX11 som ny markör för mantelcellslymfom."

EVA CEDERQUIST
MEDICINJOURNALIST



Proteinkomplex med avgörande roll vid celledningen



Camilla Sjögren, professor i cell- och tumörbiologi vid institutionen för cell- och molekylärbiologi.

Inför varje celledning måste DNA i våra kromosomer kopieras. Dessa kopior måste sedan fördelas korrekt in i de två dottercellerna. Camilla Sjögrens forskning har fokuserat på proteinkomplex som hjälper till att lösa upp de spänningar som bildas i DNA under kopieringen, respektive håller ihop de båda kromosomkopiorna fram till celledningsögonblicket. En forskning som avslöjar nya detaljer om livet och som kan bidra till fler möjligheter att bromsa tumörtillväxt.

För att ett befruktat ägg ska kunna utvecklas till en hel människa måste cellen dela sig och ge upphov till nya celler, som sedan i sin tur delas till nya dotterceller. Men celledning sker också regelbundet i den vuxna kroppen för att ersätta gamla kroppsceller med nya. För att de nya cellerna ska kunna överleva, måste en uppsättning av modercellens 46 kromosomer överföras genom en kopieringsprocess som kallas replikation.

I samband med replikationen dras dubbelspiralen i DNA isär så att replikationsmaskineriet kan komma åt de enskilda DNA-strängarna.

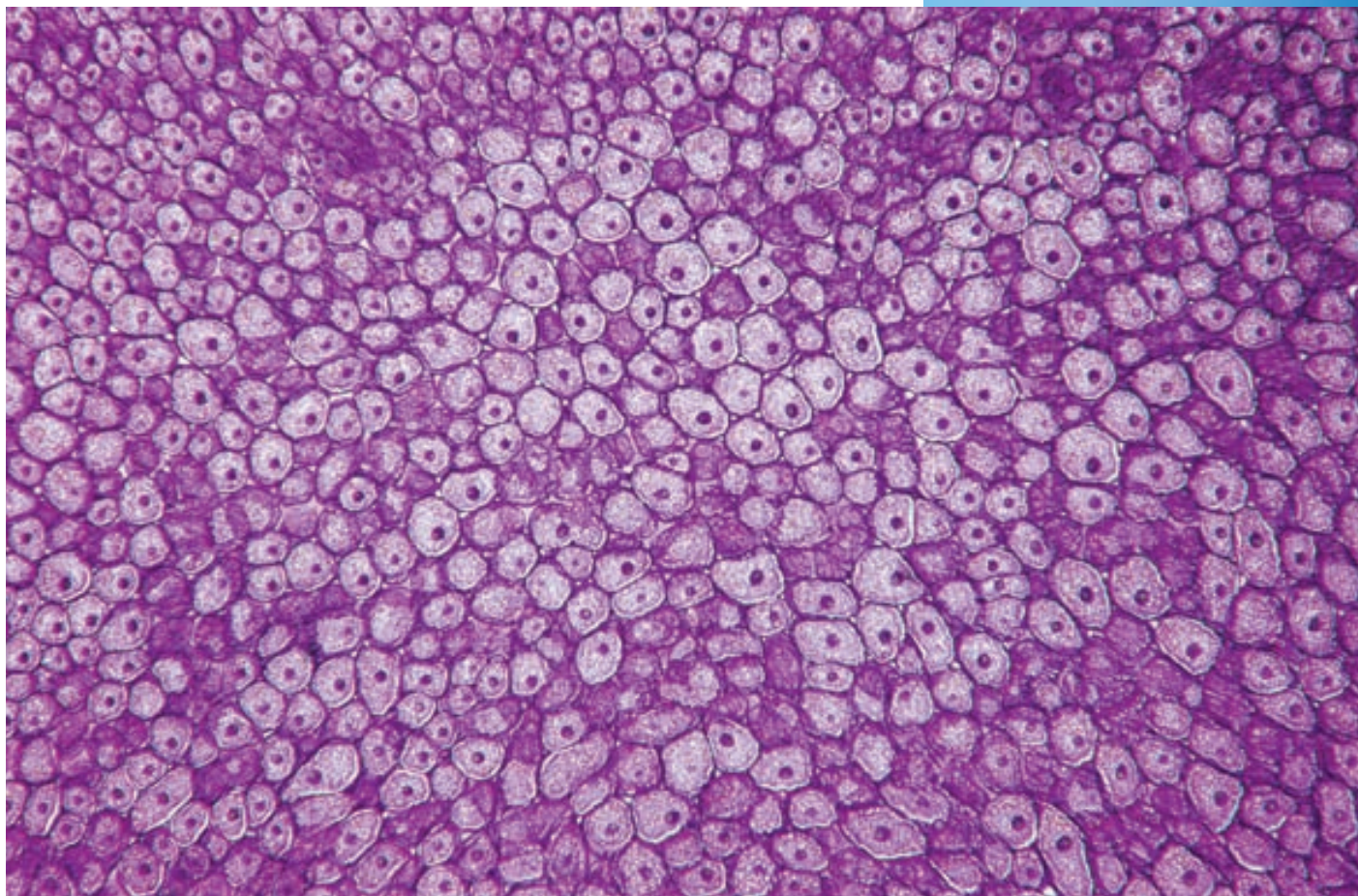
– När dessa strängar bänds isär, uppkommer spänningar nära kopieringsområdet i form av övertvinnat DNA. Det är viktigt att dessa spänningar tas bort, eftersom replikationen annars kan brom-

sas upp eller stoppas helt. Vilket i sin tur kan leda till att cellen dör alternativt blir muterad, förklarar Camilla Sjögren, professor i cell- och tumörbiologi vid Karolinska institutet.

LÖSER UPP SPÄNNINGAR

Hennes forskargrupp har funnit att ett specifikt proteinkomplex, Smc5/6-komplexet, hjälper till att lösa upp spänningarna under replikationen. Gruppen har även visat att de här spänningarna kan förflytta sig relativt fritt längs DNA i en kromosom, vilket inte tidigare varit känt.

Man har däremot vetat att enzymgruppen topoisomeraser tar bort spänningarna i det övertvinnade DNA genom att göra tillfälliga brott i DNA. Forskargruppens upptäckter ökar möjligheterna att på sikt hitta nya vägar i behandlingen av cancer.



– Topoisomeraserna är en av de viktigaste måltavlorna i dagens cancerbehandling; genom att stoppa deras funktion påverkas såväl cellens transkription som replikation. Ett problem är att vi kan få cancerceller som blir resistenta mot de mediciner som slår mot topoisomeraser. Ett sätt att komma runt detta vore att använda sig av något som i stället hämmar Smc5/6-komplexet.

En annan viktig kontrollmekanism för att de nybildade dottercellerna ska få rätt kromosomuppsättning, det vill säga en kopia av varje, är att de båda systerkromosomerna hålls ihop ända fram till själva celldelningen. Detta sköts av cohesin, ett proteinkomplex som ser till att kromosomerna fördelas rätt under celldelningen.

Hennes grupp har visat att cohesin även spelar en avgörande roll för att laga allvarliga kromosomskador, då båda DNA-strängarna bryts av. För att hålla ihop de båda systerkromosomerna måste cohesin binda direkt till det skadade området och reaktiveras av skadan.

– För att reparera ett brott på DNA-strängarna försöker cellen använda sig av

en DNA-molekyl som liknar den skadade. Den perfekta mallen är en identisk DNA-dubbelsträng, med andra ord den kromosomkopia som bildas genom kromosomkopiering och som hålls samman av cohesin, förklarar Camilla Sjögren.

DET GÅR SÄLLAN FEL

Genom forskningen kring Cohesin-komplexet, respektive Smc5/6-komplexet ökar kunskapen om de cellulära mekanismerna i samband med replikation och DNA-reparation, och därmed också kunskapen om vad som går fel då en vanlig cell förändras till en tumörcell.

Egentligen är det förunderligt att de komplicerade processerna i cellmaskineriet nästan alltid fungerar friktionsfritt och att det relativt sällan går fel, säger Camilla Sjögren.

– Vi kan ta hudceller som exempel. I en enda hudcell uppkommer under en solig dag hela 30 000 DNA-skador. Men i cellmaskineriet finns reparationsmekanismer som normalt tar bort dessa skador.

”Forskargruppens upptäckter ökar möjligheterna att på sikt hitta nya vägar i behandlingen av cancer.”

Utvecklingen av cancer – en evolutionär process



Anthony Wright, professor i molekylärbiologi vid institutionen för laboratoriemedicin.

Transkriptionsfaktorer är proteiner som programmerar hur generna uttrycks i olika funktionella sammanhang. En viktig upptäckt är att dessa genregulatoriska mekanismer också är måltavlor för mutationer i samband med den evolutionära utvecklingen. Anthony Wrights grupp studerar Myc, en transkriptionsfaktor som är aktiverad vid de flesta cancerformer. Forskningen har visat att Myc kan vara en lovande måltavla för cancerterapi genom sin nyckelroll i nukleoli (områden i cellkärnan som reglerar proteinsyntes) där den bidrar till regleringen av balansen mellan celltillväxt och celledöd.

Under evolutionen har mutationer av transkriptionsfaktorernas genregulatoriska förlopp varit en viktig process som drivit utvecklingen framåt. I detta ligger ett medicinskt intresse, eftersom cancerutveckling innebär en evolutionär problematik, säger Anthony Wright, professor i molekylärbiologi vid Karolinska institutet.

– Vår existens som multicellulära organismer behöver lag och ordning i cell-samhället. En cancerutveckling startar med att celler bryter sig loss och börjar gå sin egen väg.

Anthony Wrights forskning kring transkriptionsfaktorer har två huvudsakliga inriktningar. Dels att försöka svara på varför dessa ofta är påverkade vid cancer och om detta har samband med egenskaper som innebär att de är särskilt förändringsbara. Dels att stude-

ra transkriptionsfaktorernas roll i cellen. Är de kanske mer förändringsbara och kan lära sig nya sätt att agera lättare än andra proteiner?

BALANS MELLAN TILLVÄXT OCH DÖD

Cirka tio procent av våra gener utgörs av transkriptionsfaktorer. Anthony Wrights grupp studerar specifikt Myc, en transkriptionsfaktor med basala funktioner som reglering av celltillväxt, celledelning och apoptos, det vill säga programmerad celledöd.

Balansen mellan dessa processer är viktig för cancer men även för utvecklingen av nya terapier inom regenerativmedicin, det vill säga där skadade eller sjukliga komponenter i kroppen ersätts med nya permanenta komponenter.

Myc styr balansen mellan tillväxt och död genom förändringar i genomets ep-

igenetiska status, bland annat via rekryteringen av olika proteiner till sina målgener.

Tvärt emot vad som tidigare har varit känt, har forskargruppen kunnat visa att Myc även förekommer i nukleoli, små områden i cellkärnan som innehåller rRNA-generna. Där reglerar Myc uttrycket av 400 kopior av RNA-genen och påverkar därmed produktionen av ribosomer, cellens proteinsyntesfabriker.

– Utan RNA-generna kan inga proteiner produceras och cellen därmed inte växa. Hela 70 procent av cellens torrmasa utgörs av proteiner, förklarar Anthony Wright.

Nukleoli verkar också fungera som stresscentra, som reglerar balansen mellan celltillväxt och apoptos. Denna reglering är utslagen i de flesta cancerceller och därmed också den celldöd som drivs av p53, den cellulära faktor som normalt ska förhindra cancerutveckling. Omkring hälften av alla cancerceller har en muterad p53-gen.

p53-aktiviteten regleras av skeenden i nukleoli, liksom beslutet om apoptos som till stor del avgörs där. Ett specifikt protein som avgör om p53 ska brytas ned kan tas in i nukleoli, där det binder till andra proteiner. Myc reglerar flera av dessa, förklarar Anthony Wright.

– Myc är ett nyckelprotein inom cancer som sannolikt är involverat vid alla typer av cancer. Vi vet att cancerpatienter med större nukleoli har en sämre prognos, något som patologer länge titat på när de bedömer en cancersjukdoms svårighetsgrad.

– Jag skulle gärna se ett samarbete mellan olika forskargrupper på Karolinska institutet för att ta reda på hur relevanta våra nya resultat är för olika typer av cancer, säger han.

VIKTIG FÖR NORMAL CELLTILLVÄXT

Men Myc är viktig även för normal celltillväxt genom att reglera cellcykeln och påverka celltillväxt. Den har därmed en avgörande funktion under den embryonala utvecklingen och i samband med medicinska tillämpningar som regenerativmedicin.

Som modellsystem använder forskargruppen olika jästsvampar av samma art, men med skillnader i DNA-sekvens, för att finna sällsynta adaptiva mutationer som orsakar funktionsskillnaderna

mellan stammarna. Forskningen studerar proteinregioner med olika förutsättningar för strukturbildning.

– Det finns områden i vissa proteiner som saknar struktur, men som får struktur när de interagerar med partnerproteiner. Strukturerna med olika partner tros bli olika på grund av en inbyggd strukturell flexibilitet, vilket verkar vara en nödvändig förutsättning för livet.

Anthony Wrights grupp har funnit att Myc saknar fast struktur och i stället till stor del består av "intrinsically disordered regions" (IDR).

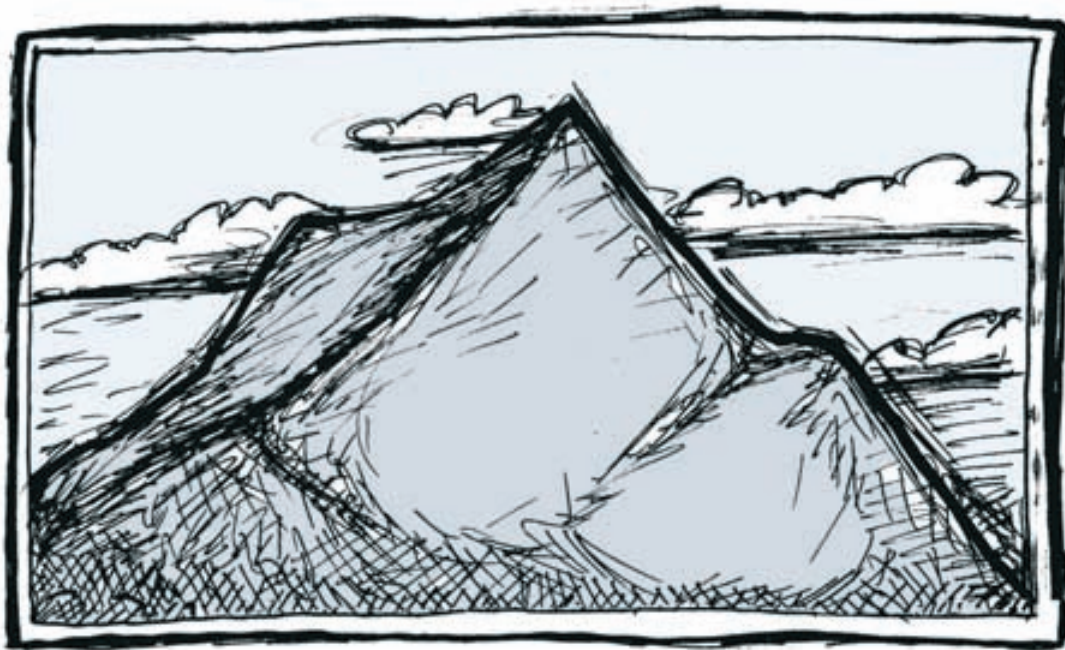
Såväl hans grupp som andra grupper har kunnat visa att dessa IDR:er är en förutsättning för interaktioner mellan transkriptionsfaktorer och det stora antalet partnerproteiner som behövs för genregleringen.

– Vi har nyligen kunnat visa att IDR:er är viktiga måltavlor för adaptiva mutationer som förändrar proteinernas funktion under evolutionen. Det har visat sig att proteinregioner som saknar struktur cirka tre gånger så ofta har adaptiva mutationer.

Resultaten tyder på att proteiner som till stor del består av IDR:er är såväl mer strukturellt som funktionellt flexibla än andra proteiner och att de därför är mer förändringsbara under evolutionära förlopp.

– Detta kan delvis vara en förklaring till varför genregulatoriska processer är viktiga måltavlor för förändringar under den evolutionära utvecklingen, säger Anthony Wright.

"Forskningen har visat att Myc kan vara en lovande måltavla för cancerterapi."



KICKI WALLER ÅRE SYMPOSIET 2012

*Kicki Wallersymposiet
firade 20 år*

Kicki Waller-symposiet omgavs i år av lite extra festligheter när symposiet firade tjugo-årsjubileum. Många av föreläsarna gav historiska återblickar på utredning och behandling av bröstcancer under de senaste trettio åren, kryddat med personliga reflektioner. Flera av Kicki Wallers släktingar och vänner fanns på plats och dottern som bara var tolv år när Kicki gick bort 1989 berättade om den traumatiska upplevelsen av moderns sjukdom och för tidiga död. Det var starkt och berörde alla. Här refererar överläkare **Elisabet Lidbrink**, Radiumhemmet, Karolinska universitetssjukhuset, mötet.

Arets Kicki Waller hedersföreläsning hölls av Nils "Nisse" Wilking, divisionen för cancer och blodsjukdomar, Skånes universitetssjukhus, Lund. Titeln var Bröstcancer – en global utmaning sett ur ett personligt perspektiv. Nisses karriär tillhör de mer spännande i den onkologiska värden och han bjöd oss på en spännande resa alltifrån kirurgtiden på Sabbatsbergs sjukhus på tidigt 80-tal till de stora framsteg som gjorts på bröstcancersidan, allting kryddat med hälsoekonomiska synpunkter, en personlig och stimulerande föreläsning.

BRÖSTCANCERAVHANDLINGAR

Själva mötet inleddes med presentation av två bröstcanceravhandlingar.

- **Anna von Wachenfeldt**, onkologiska kliniken, Karolinska universitetssjukhuset, SÖS, redogjorde för sin avhandling "Familial Breast Cancer – risk populations and their surveillance". Man räknar med att 3 procent av all bröstcancer är orsakad av mutationerna BRCA I/II, 7 procent orsakas av andra autosomalt dominanta gener och 17 procent av övriga ärftliga faktorer.

I det första delarbetet har hon letat efter cancersyndrom hos individerna i 803 familjer med två eller fler bröstcancerfall. Hon hittade ett ökat antal livmodercancer. Slutsatsen blev att bröstcancer i kombination med livmodercancer kan utgöra ett nytt ärftligt bröstcancersyndrom.

I arbete nummer två hade hon undersökt livskvalitet och socioekonomisk status hos kvinnor utan cancersjukdom som söker rådgivning på mottagning för ärftlig cancer. Dessa kvinnor hade högre utbildning, bättre ekonomi och var i större utsträckning gifta eller sammanboende än övriga kvinnor i samma upptagningsområde. De upplevde sämre psykiskt relaterad livskvalitet och sämre generell hälsa. Tolkningen av resultaten var att dessa kvinnor är oroliga till en grad som faktiskt sänker deras livskvalitet.

Det tredje delarbetet handlade om en studie som avslutats 2011 efter nio år. I den ingår kvinnor med ökad risk för bröstcancer. Där har hon jämfört mammografi och ultraljud och klinisk undersökning, och för de som är mutationsbärare även magnetkameraundersökning (sedan 2006). Undersökningsresultaten har varit blindade för de olika undersökarna. Målsättningen är att finna den metod som är bäst för dessa kvinnor, som ofta har tät bröst. 632 kvinnor med en medelålder på 44 år ingår i studien.

De resultat som så här långt har presenterats visade att tätheten inte ökade med ökad risk för bröstcancer. Bland kvinnor med ärftligt förhöjd risk för bröstcancer är hög mammografisk täthet associerad till ålder och BMI. Vi avvaktar med spänning resultaten som kommer senare och som återspeglar vilken av metoderna som är bäst på att upptäcka bröstcancer tidigt på denna kategori av kvinnor.

- Nästa avhandling var författad av **Katarina Eriksen**, bröstkirurg, Karolinska universitetssjukhuset, Solna. Den handlade om rekonstruktiv kirurgi efter bröstcanceroperation. Det första delarbetet gav svar på den fråga som länge diskuterats i onkologiska sammanhang och ibland med viss hetta. Är det

onkologiskt säkert att göra direktrekonstruktion? 300 kvinnor som genomgått direktrekonstruktion jämfördes med 300 liknande kvinnor som inte genomgått denna operation. Tid till onkologisk behandling var den samma för bägge grupperna. Ingen skillnad sågs avseende lokala eller regionala återfall. Inte heller såg man någon skillnad avseende fjärrmetastaser.

Delarbete nummer två handlade om rekonstruktion med Crescentprotes som ger ett avsevärt bättre kosmetiskt resultat. Det tredje arbetet handlade om hur man mäter form och volym, vilket är viktigt för att få ett bra resultat vid rekonstruktion. Det var bättre att mäta bröstvolym på gammaldags sätt med plastskålar än med modern 3D-teknik. I det fjärde arbetet jämfördes två olika expanderimplantat. Slutsatsen var att det var en fördel att operera patienterna med tvåstegsmetoden (Crescentprotes) jämfört med enstegsmetoden (Becker). Det blev bättre kosmetiskt resultat och färre om-operationer.

SÄNKNING AV DÖDLIGHET

- **Lars Holmberg**, Regionalt cancercentrum Uppsala redogjorde för trender i bröstcancermortalitet. I bröstcancersammanhang böljar diskussionerna om hur man skall tolka siffror kring bröstcancer fram och tillbaka. Bröstcancer ökar med cirka en procent per år, antalet patienter som dör ligger kvar på ungefär samma nivå år efter år. Beror förbättring av prognosen på mammografiverksamheten över landet eller på mer intensiv behandling? Svaret blir olika beroende på vilken profession som tillfrågas!

Slutsatsen av Lars Holmbergs presentation blev att det är en äkta sänkning av dödligheten. Mortalitet definieras som antalet döda i sjukdomen per antalet observerade personer under en viss tid, vanligtvis räknat över medelbefolkning per år. Överlevnadstid räknas inte. Man måste se upp med vissa saker när man jämför olika regioner och länder. Vid vilken punkt startar mätningen? Vad är "sann" incidens? Hur tar man hänsyn till diagnostisk aktivitet?

Registreringsartefakter, tidig diagnos, bättre behandling och infrastruktur påverkar siffrorna. Bröstcancer står för cirka fem procent av all kvinnodöd i åldern 30–84. Den siffran har inte ändrat sig från 2006 till år 2010. Vid jämförelse mellan åren 1997 och 2010 finner man dock att antalet som dött i bröstcancer minskat för alla åldersgrupper utom för åldern 70 till 74 år (kvot 1,12). Mest har det minskat för de yngsta 30–39 år (kvot 0,38). För den som vill fördjupa sig i siffror från andra länder rekommenderade Lars Holmberg Världshälsoorganisationens cancerregister Globocan. Bröstcancermortaliteten visar på sjunkande siffror i de flesta länder som finns i Globocans register. Japan och Sydkorea visar dock ökning.

Lars Holmbergs sista kloka ord var att bröstcancerbekämpningen är en framgångssaga. Det är många faktorer som bidragit till att prognosen för bröstopererade kvinnor har förbättrats så kraftfullt som den gjort. Därför lönar det sig inte att träta om vad som påverkat mest, menar Lars Holmberg. I stället skall man idka samarbete i syfte att sträva efter att ytterligare förbättra prognosen för bröstcanceropererade kvinnor.

- **Tommy Fornander**, onkologiska kliniken, Södersjukhuset, Stockholm, redogjorde för vad riksläkaregruppen inom Svens-

ka Bröstcancergruppen gjort. Gruppen är tillsatt för att samordna Sveriges sjukvårdsregioner i syfte att ge kvinnor med bröstcancer likvärdig behandling oavsett var de bor. Så är det tyvärr inte i dag. Gruppen försöker få till en samordning av de regionala vårdprogrammen. Hur stor skall risken för död vara för att man skall rekommendera en viss behandling. Den bör vara åtminstone tio procent på tio år.

Vinst av behandling bör mätas. Tre procent minskning av mortalitet på tio år betyder att man måste behandla 33 kvinnor med hormoner i fem år för att uppnå detta. Motsvarande siffra för kemoterapi är fem procents minskning, tjugo kvinnor behöver behandlas.

Gruppen har satt riktlinjer för de situationer som vi betraktat som gränsfall. Som exempel kan nämnas att en HER2-positiv tumör utan körtelmetastaser måste vara minst fem mm för att behandlas med kemoterapi och trastuzumab. En tripelnegativ, körtelnegativ tumör skall vara minst tio mm för att behandlas med kemoterapi. Hormonreceptorpositivitet bedöms som högkänslighet om östrogenreceptorhalten ER är högre än 50 procent, intermediär om ER ligger mellan 10–50 procent och negativ om ER är mindre än 10 procent. Hormonbehandling är inte aktuell till gruppen med ER under tio procent. Progesteronreceptorn PR behöver man inte bry sig om. Färgintensiteten skall inte beaktas vid terapival. Gonadotropinfrisättande hormon, GnRH, kan beaktas vid behandling av kvinnor under 40 års ålder. Till premenopausala och patienter i stadium N0 ges tamoxifen. Till postmenopausala kvinnor i stadium N0 ges tamoxifen eller aromatashämmare följt av tamoxifen, till postmenopausala kvinnor i stadierna N1 och N1-3 ges aromatashämmare följt av tamoxifen och till N>4, och HER2-positiva aromatashämmare.

MAMMOGRAFISCREENING

Symposiet "Kommer mammografiscreening finnas kvar om 20 år" presenterades av tre personer:

Per Hall, Miljömedicin, Karolinska institutet, Solna, Lars Erik Holm, generaldirektör, Socialstyrelsen och Lennart Nyström, statistiker, folkhälsa och klinisk medicin, Umeå universitet. Det var en verklig tajmning med detta symposium med tanke på den nypublicerade artikeln i Läkartidningen nr 13 2012 "Bröstcancerdödligheten minskar men inte tack vare screening! Dags att slopa mammografi!", skriven av Goetsche, Cochraneinstitutet, Köpenhamn. Argumenten mot mammografiscreening är enligt Goetsche många: Det finns egentligen inga randomiserade studier; WE-studien är manipulerad; det finns fel i dödsorsaksbestämning; det finns överdiagnostik som leder till ökad mastektomifrekvens; modern adjuvantbehandling raderar ut effekten.

- **Per Hall** inledde symposiet med att deklarera att mammografiscreening visst behöver finnas kvar, men att det kommer att bli aktuellt med individuella screeningprogram i framtiden och att dessa kommer att öka effektiviteten. Risken för bröstcancer är starkt avhängig bröstkörtelnas täthet. En kvinna med tät körtelvävnad har en fyra till fem gånger högre riskökning än en med fettomvandlade bröst.

Kan man identifiera en högriskgrupp definierad av genetiska faktorer, brösttäthet och livsstilsfaktorer? I en sådan

grupp kommer var tredje kvinna att få bröstcancer. 10–12 procent av alla svenska kvinnor ingår i en sådan grupp. Karmaprojektet pågår i Stockholm under ledning av Per Hall: Kvinnor som inbjuds till screeningmammografi får erbjudande om att ge ett blodprov och svara på frågor om livsstil.

Svensk mammografi i framtiden: Den 40-åriga kvinnan inbjuds till sin första mammografi, hon tillfrågas om hon vill få sin individuella risk för bröstcancer bedömd. Om hon svarar ja tas ett blodprov för genetisk analys, hon tillfrågas om livstilsfaktorer och mammografi utförs. Beroende på svaren och hennes bröstets täthet kan man sedan rekommendera ett individuellt screeningprogram. Man kan tänka sig medicinering för att minska tätheten, vilket medför 50 procent minskad risk för att avlida i bröstcancer om tätheten minskar med 20 procent.

- **Lennart Nyström** gjorde en historisk tillbakablick avseende bröstcancermortalitet i områden med screening och jämförelser med områden utan screening. Jan Ponten ville när han var generaldirektör på Cancerfonden 1986 att man skulle designa en dataprocess för det nationella service- screeningprogrammet. Svenska radiologer sa nej till detta så tyvärr finns det ingen nationell databas för monitorering av indikatorer och utvärdering av utfallsmått.

Genom Cancerfondens initiativ 1987 beslutades att genomföra en overview av studierna och en sådan publicerades 1993 och 2002 (Nyström et al). Lennart Nyström gick igenom alla data som finns om mammografiscreening och avslutade med kommentaren att den totala effekten av screeningprogrammen tyvärr ännu inte har blivit estimerad trots att screening för 50–69-åringar pågått i tio år.

STROMA OCH BRÖSTCANCER

- **Malin Sund**, Kirurgcentrum, Norrlands universitetssjukhus, Umeå, höll en intressant presentation om stroma och bröstcancer och vad en kliniker bör veta om detta. Den traditionella synen på cancer som en klump av cancerceller är inte helt korrekt. Stromacellerna som finns mellan cancercellerna och interagerar med dessa har avsevärd betydelse för tumörprogression.

Förändringar i cancercellen är genetiska medan förändringar i de stromala cellerna oftast är epigenetiska, det vill säga kan förändra sitt uttrycksmönster beroende på mikromiljön i tumören. Stromacellerna är till exempel centrala i transitionen från cancer in situ till invasiv cancer. De antas också ha betydelse för metastasering och tumörtillväxt.

Fibrösa foci (FF) kan komma att bli en viktig prognostisk markör där höga nivåer är associerat till sämre prognos. Det är känt sedan länge att de kvinnor som har mammografiskt täta bröst har större risk att få bröstcancer. Täta bröst har rikligt med stromaceller och hormonbehandling efter klimakteriet ökar antalet stromaceller.

En stromarelaterad gensignatur kan prediktera resistens mot neoadjuvant kemoterapi något som kan bli kliniskt användbart. Bedömning av brösttäthet och fibrösa foci är lätt genomfört och kommer kanske snart att ingå som prognostisk faktor vid rutinbedömning av en bröstcancer.



• **Göran Liljegren**, kirurg från Örebro universitetssjukhus gav en historisk tillbakablick på sitt eget och bröstkirurgens arbete. Det var först på 80-talet som kirurger började inrikta sig på en viss åkomma, dessförinnan opererade de det mesta som kom i deras väg. Den kirurgiska verksamheten var ostrukturerad. I Örebro på 80-talet var kirurgen en teknisk konsult åt onkologen som skötte diagnostik, vård och allt utom det kirurgiska ingreppet.

Bröstkirurgi hade lågt status jämfört med till exempel bukkirurgi. Viktiga milstolpar för att nå dit vi är i dag är införandet av bröstbevarande kirurgi. Fisher och Veroneses publikationer på 80-talet visade att det var ett fullgott alternativ till mastektomi. Mammografisk hälsokontroll infördes successivt efter att Lazlo Tabar 1984 hade visat att bröstcancermortaliteten reducerades med en inbjudan till mammografi.

Lennart Nyström bekräftade i sin översiktsartikel om mammografiscreening den gynsamma effekten av mammografi. De regionala vårdprogramgrupperna kom igång i slutet av 80-talet på initiativ av onkologer och kirurger, något som har betytt mycket för förbättring i handläggningen av bröstcancer. Nationella bröstcancergruppen bildades. Patienternas inflytande över vården ökade successivt med hjälp av Bröstcancerföreningarnas riksorganisation, BRO. Den rutinmässiga axillutrymningen började ifrågasättas och Göran Liljegren tog själv initiativ till en studie: han tog ut de första fem axillära körtlarna, lade dem i en separat burk för undersökning och gjorde sedan en regelrätt axillutrymning. Man hann med 415 operationer innan Leif Bergkvist, Västerås, och Jan Frisell, Stockholm, började med sentinal node. Det blev dock en artikel som publicerades av Johan Ahlgren, Gävle.

Ett annat "blindsår" på vägen till dagens sentinal node var fettsgugning av axillen. Metoden gick ut på att via laparoskop i axillen ta ut fett och körtlar. Tanken var god, man trodde att det skulle minska morbiditeten men intresset för metoden försvann med sentinal node-tekniken.

Sentinal node-operationerna är nu en självklarhet och vilar på stabil grund tack vare god klinisk forskning. Subspecialiseringen med tillkomst av bröstkirurger och bröstonkologer är en viktig faktor för framgången i behandling av bröstcancer.

Det multidisciplinära omhändertagande av bröstcancerdrabbade kvinnor och tillkomsten av bröstsjuksköterskor är också viktiga faktorer för en framgångsrik vård. Andra viktiga faktorer är ökad kunskap om ärftlig bröstcancer, införande av omvårdnadsaspekter i vårdprogrammen, onkoplastikens intåg, digital mammografi, strukturerad patologi, adjuvanta behandlingar och inte minst en öppenhet att redovisa sina resultat som man gör i de öppna jämförelser som Socialstyrelsen publicerar.

Göran Liljegren avslutade med en viktig kommentar för framtiden: Slå vakt om det som uppnått, trygga personalförsörjningen och se upp med fragmenteringar och privatisering som snabbt kan destruera det som byggts upp under många år.

ADJUVANT HISTORISK EXPOSÉ

• Den tredje inleddes med en presentation av **Svetlana Lagerkrantz**, onkolog på Karolinska universitetssjukhuset. Hon har själv drabbats av bröstcancer och genomgått kemo-terapi och antikroppsbehandling mitt i livet. Att hon var ensamstående fyrbarnsmor och heltidsarbetande underlättade inte situationen. Det var starkt av Svetlana att ställa upp och berätta. Hon gav oss en insikt om vad stödet från familj och vänner betyder i en sådan här situation och en hint om vad sjukvården kan göra för att underlätta för patienten.

• **Jonas Bergh**, Radiumhemmet, Karolinska universitetssjukhuset, Solna, bjöd också på en historisk exposé över adjuvant bröstcancerbehandling. EBCTCG (early breast cancer trialist collaborative group) har med sina publikationer (vart femte år) av stora adjuvanta randomiserade bröstcancerstudier

bidragit till att man har stark evidens för det man i dag rekommenderar bröstcanceropererade kvinnor.

De första cytostatikaresultaten kom 1985 och många kliniker införde då CMF-kurer (cyklofosamid, metotrexat och fluorouracil) som adjuvant behandling. Vissa kliniker avvakade till nästa publicering vilket betydde en fördröjning på sju år, en försiktighet som inte var till gagn för patienterna. En hel del kvinnor skulle ha räddats till livet om man var snabbare på att introducera adjuvant kemoterapi. Det var dock en kontroversiell fråga på den tiden så man förstår att det fanns ett motstånd.

Det motsatta har också hänt. En övertro på högdosbehandling och efterföljande autolog benmärgstransplantation ledde till att många kvinnor fick en toxisk, ibland dödlig behandling som inte var bättre än standardbehandlingen. Det var positiva fas II-studier som låg till grund för övertron på denna behandling. Jonas Bergh beskrev vidare förvirringen som rått kring kemoterapi och hormonreceptorpositiv bröstcancer. Redan 1979 publicerade Legha et al en artikel där man varnade för att låta hormonkänsligheten vara avgörande för om kemoterapi skulle rekommenderas.

Man har senare i upprepade publikationer visat att även den hormonreceptorpositiva bröstcancern har nytta av kemoterapi. Den proportionella riskreduktionen av kemoterapi finns där oavsett typ av tumör men den absoluta vinsten beror på prognosen, för ER-positiv tumör prognosen med hormonbehandling.

EBCTCG:s publikationer har lärt oss mycket om bröstcancer men ändå saknas mycket, som proliferationsuppgifter och mikroarray. Pågående studier som MINDACT, Tailor RX och Rx Ponder kommer att ge oss ännu bättre möjligheter att skraddarsy behandlingarna och ökad indikation för neoadjuvant behandling kommer också att öka kunskaperna att ge en optimal behandling till de bröstcancerdrabbade kvinnorna.

TEMA: PATIENTENS VÄLMAENDE

• Yvonne Brandberg, psykolog, Karolinska institutet, Elisabeth Bergsten-Nordström, ordförande Bröstcancerföreningarnas riksorganisation, BRO och Susanne Plate, onkologisk kirurg, Arvika, avslutade mötet med en historisk diskussion på temat "Har patienterna fått det bättre? Mår de bättre nu än tidigare?"

Vissa saker har tyvärr blivit sämre: tyngre behandlingar, det finns färre psykosociala team, patienterna upplever sämre kontinuitet, personalen är alltmer pressad, det är svårt att bli sjukskriven och det saknas helhetssyn på patienten.

En hel del saker har klart förbättrats de senaste åren. Som exempel nämnde Susanne: tillkomst av kontaktsjuksköterskor, sjuksköterskemottagningar och patientorganisationen BRO. Information kan numera fås via nätet och det växer fram allt fler bröstmottagningar.

Vad kan man då göra för att förbättra för patienterna? Förbättra kontinuiteten, öka tillgängligheten, inkludera psykosocial expertis i teamen och screena för psykosociala problem vid diagnos är exempel på saker som kan bidra till förbättring.

Elisabeth Bergsten-Nordström redogjorde för BRO:s uppgifter och för den europeiska huvudorganisationen Europa Donna som nu har 46 medlemsländer och vars främsta uppgift är att bedriva lobbying, bidra till utbildning och sprida information via nätet och medierna.

Frågan om patienterna mår bättre nu är enligt Susanne Plate inte helt lätt att besvara. Mätinstrument saknas då som nu. Man vet dock att kvinnor med bröstcancerdiagnos i dag har högre sjukskrivningstal än andra kvinnor, tre och fem år efter diagnos. Endokrin behandling påverkar sjukfrånvaron under lång tid.

Susannes sista kloka ord får avsluta årets Kicki Wallerapport: Försök ge alla bröstcancerpatienter väl avvägd information, utbilda personalen i samtalsmetodik och bemötande, integrera rehabilitering i vården, ta lärdom från den palliativa vården, mät symtom och välbefinnande för att finna och åtgärda problem och skatta och registrera välbefinnande.



"Bröstcancer i kombination med livmodercancer kan utgöra ett nytt ärftligt bröstcancersyndrom."

ETT STORT TACK TILL MÖTETS SPONSORER

Familjen Hvid, Bergvillan; familjen Laurent, Björnvillan: familjerna Dahlbo, Telegin, Åkestam, Andren med flera; familjen Hedblad (tidigare ICA Åre); familjen Nyberg (ICA, Björnänge); familjen Qviberg, familjen Eriksson (Åre bageri); Åre döttrar; Skistar; Holiday Club; Hotell Granen; Bröstcancerföreningarnas riksorganisation; Jacob Wallenbergs stiftelse; Meetoo kapitalförvaltning; Läkemedelsindustrin (Pharmacia, Pfizer, Astrazeneca och Bristol-Meyers Squibb).

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



VETENSKAPEN GÖR SITT

GÖR DU?

TESTA ALL ICKE SMÅCELLIG LUNCANCER FÖR EGFR-MUTATIONER.
IRESSA GER MER ÄN 70% OBJECTIVE RESPONSE RATE FÖR EGFR^m+ PATIENTER.^{1,2}

1. Mok TS et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. New Engl J Med 2009; 361: 947-957.

2. Maemondo M et al Gefitinib or Chemotherapy for Non-Small-Cell Lung Cancer with Mutated EGFR. New Engl J Med 2010; 362: 2380-2388.

IRESSA (gefitinib). Rx, F. Tabletter 250 mg. Farmakoterapeutisk grupp: L01XE02. Indikation: Iressa är indicerat för vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke småcellig lungcancer (NSCLC) med aktiverande mutationer av EGFR-TK. Vid utvärdering av EGFR-mutationsstatus hos patienten är det av vikt att välja en validerad och robust metod för att undvika falskt negativa eller falskt positiva resultat. Samtidig administrering av CYP3A4-inducerare kan minska effekten av behandlingen och ska undvikas. Patienter ska uppmanas att omedelbart uppsöka läkare om de upplever någon form av ögonsymtom, kraftig eller ihållande diarré, illamående, kräkningar eller anorexi, eftersom det indirekt kan leda till dehydrering. Regelbundna tester av leverfunktion rekommenderas. Förpackning: 30 tabletter. Datum för senaste översyn av produktresumén: 2010-11-26. För mer information och aktuella priser se www.fass.se. AstraZeneca AB, 151 85 Södertälje, tel: 08-553 260 00.


IRESSATM
gefitinib