



Onkologi

i sverige •

den oberoende
tidningen för
svensk cancervård

**Brist på tumör-
vävnad flaskhals i
forskningen**

**Dämpad inflamma-
tion gör kemoterapi
effektivare**

HEMATOLOGI
**Ökade kunskaper
om patogenesen
bakom AML**

Onkologen och döden

Grad A rekommendation från EORTC

UPPDATERADE RIKTLINJER
2 0 0 6¹

Grad A rekommendation från EORTC för Aranesp® Q3W och QW

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

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

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

AMGEN
Oncology

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

Aranesp®
(darbepoetin alfa)

Aranesp® (darbepoetin alfa) R_x **Indikationer:** Behandling av symtomgivande anemi hos vuxna cancerpatienter med icke-myeloida maligniteter som behandlas med kemoterapi.
För fullständig information vid förskrivning, produktresumé och aktuella priser, se www.fass.se och www.lfn.se

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

2. Aranesp® produktresumé www.Fass.se



God helg med gott om läsning

När vi lanserade vårt första nummer för drygt två år sedan skrev jag att vår redaktionella målsättning och förhoppning är att tidningen skall bidra till en bättre cancervård.

Vi vill vara ett forum för kunskapsöverföring mellan forskare och kliniker, sjuksköterskor och läkare samt mellan de olika specialiteter som är involverade i vården av cancerpatienter. Artiklarna skall spänna över hela spektret, från preklinisk forskning till palliativ vård, både inom hematologi och onkologi.

Om vi lyckats med vår målsättning är självfallet upp till dig som läsare att bedöma. Den respons vi fått när vi varit i kontakt med er i olika sammanhang tolkar vi på redaktionen som att vi lyckats ganska väl.

I detta nummer tycker jag att vi lyckats riktigt bra med spridningen på innehållet. Du kan läsa om det interstitiella vätsketryckets betydelse för framgångsrik kemoterapi, hur kirurg-kliniken i Värnamo organiserat sig för att bli "världsbäst" på att behandla bröstcancer, hur nya rutiner för tumörbiobanker krävs för att stödja både forskning och behandling, ett par artiklar om MDS och AML inom hematologi samt flera kongressreferat och lite till.

Slutligen hoppas jag på trevlig läsning och önskar trevliga helgdagar framöver. Nästa nummer kommer i slutet av januari.

Patrik Gustavsson
ansvarig utgivare

redaktionsråd



Bo Lennernäs
Överläkare, Docent
Jubileumskliniken
Sahlgrenska
Universitetssjukhuset



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



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



Pär Stattin
Överläkare, Docent
Urologiska kliniken
Norrlands Universitetssjukhus



Elisabet Lidbrink
Överläkare,
Radiumhemmet
Karolinska Universitets-
sjukhuset



Sverre Sörensen
Överläkare, Docent
Lungmedicinska kliniken
Universitetssjukhuset
Linköping



Mef Nilbert
Professor
Onkologiska kliniken
Universitetssjukhuset
i Lund

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

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



Onkologi i Sverige är TS-kontrollerad



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

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

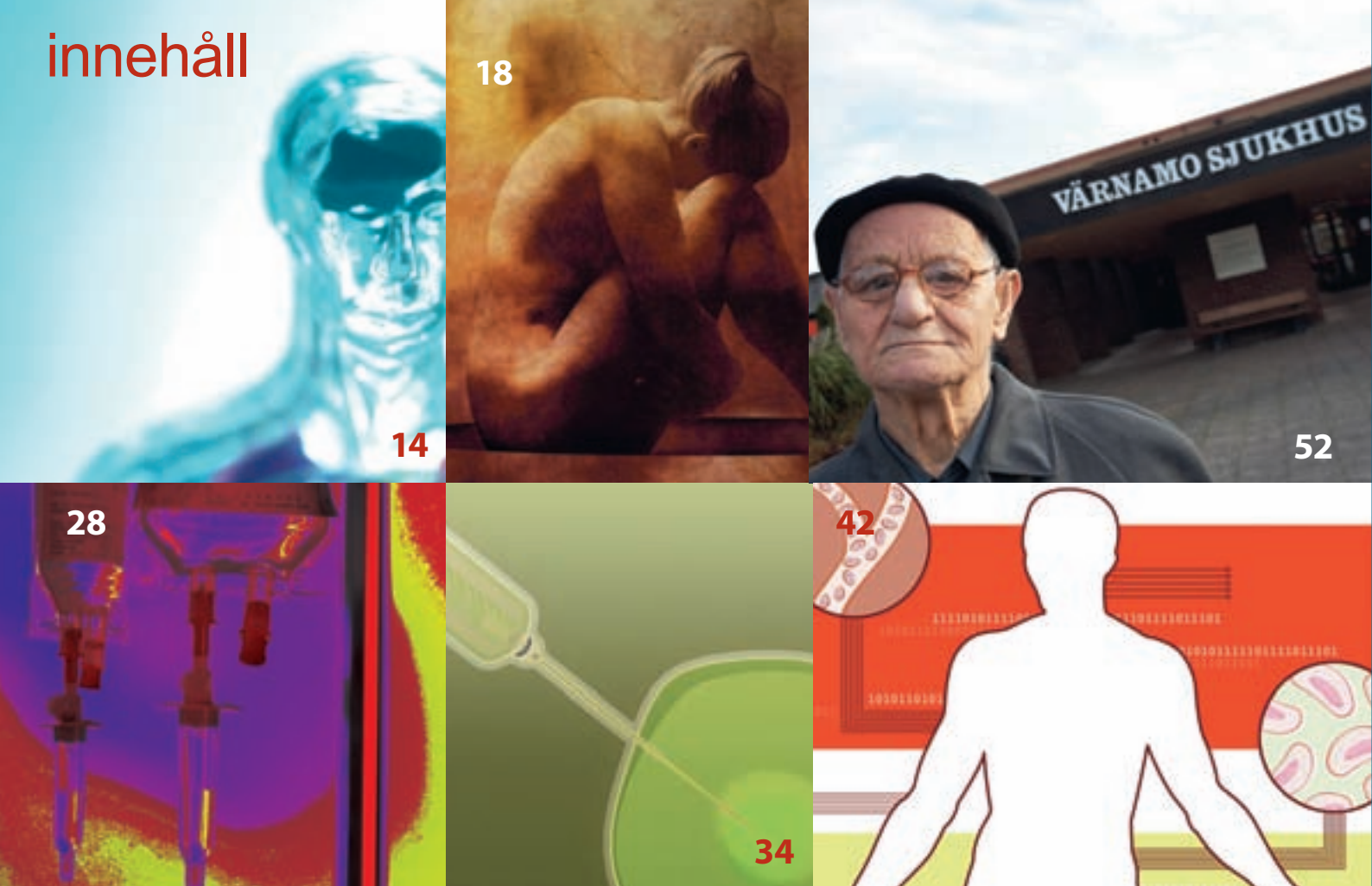
Dessutom: Bondronat påverkar inte njurfunktionen i samma utsträckning som andra intravenösa bisfosfonater. Detta innebär att du inte behöver dosjustera för patienter med mild till måttligt nedsatt njurfunktion med ett kreatininclearance lika med eller högre än 30 ml/min.¹

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

Referenser: 1. Produktresumé Bondronat.

Bondronat (ibandronat, Rx, F) är en tredje generationens bisfosfonat. Vid förebyggande av skelettrelaterade händelser hos patienter med bröstcancer och skelettmetastaser doseras Bondronat med 50 mg tablett en gång om dagen eller 6 mg intravenöst var 3:e till 4:e vecka. Vid behandling av tumörinducerad hypercalcemi med eller utan metastaser (gäller endast intravenös behandling) är i de flesta fall doserna 2-4 mg tillräckliga. Bondronat IV 6mg/6ml 2423:-, tabl. 28 st. 2660.50:-, tabl. 84 st. 7853.50:-. Produktresumé uppdaterad 2007-09-18. ATC-kod: M05BA06. För utförlig information om Bondronat, se: www.fass.se

Bondronat®
ibandronate
Keep life in motion®



Kongressreferat

Nionde ESTRO-mötet
om radioterapi, ständiga
tekniska landvinningar **14**
Jon Kindblom

Fortbildningsdagarna i
hematologi **24**
Mattias Mattsson

SoTA-dagarna: En bred
exposé över bröstcancer-
behandlingen **62**
Christian Ingvar och Lotta Lundgren

ECCO: Vad blir morgon-
dagens bröstcancer-
behandling? **72**
Jonas Bergh och Elisabet Lidbrink

Palliativ vård

Onkologen och döden **18**
Peter Strang

Hematologi

Ökad chans till längre liv för
patienter med MDS **28**
Eva Hellström-Lindberg

Ökade kunskaper om
patogenesen bakom AML:
Hur kommer det patienten
till godo? **78**
Sören Lehmann

Forskning

Dämpad inflammation gör
kemoterapi effektivare **34**
*Kristofer Rubin, Åke Oldberg
och Nils-Erik Heldin*

Patologi

Tumörbiobanker: Brist på
tumörvävnad flaskhals i
forskningen **42**
Johan Botling

Kliniken i fokus

Kirurgen, Värnamo sjukhus:
Gräddfil för bröstcancer-
patienterna **52**
P-A Sandberg

Ledare **3**

Redaktionsråd **4**

Notiser & Pressklipp **8**



Taxotere[®]

En hörnsten inom cancerbehandling

Förlänger livet vid följande tumörområden:

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

Bröstcancer:

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

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

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

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

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

Icke-småcellig lungcancer:

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

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

Prostatacancer:

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

Magsäckscancer av adenocarcinomtyp:

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

Huvud- och halscancer:

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

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

Referenser:

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



Yvonne Brandberg

Foto: Stefan Z

Installation av professor i psykosocial onkologi

Karolinska institutet höll sin årliga installationshögtid torsdagen den 1 november i Berwaldhallen i Stockholm. Vid denna högtid presenteras bland andra Yvonne Brandberg som adjungerad professor i psykosocial onkologi.

Kontaktsköterska får Stödets första stipendium

Kerstin Cedermark, sjuksköterska vid Lung-Allergikliniken, Karolinska universitetssjukhuset Solna, sätter alltid omsorgen om patienten i första rummet. Därför blir hon den första som belönas med lungcancerföreningen Stödets stipendium. Syftet med stipendiet inom lungcancer är dels att uppmärksamma insatser som leder till att sjukdomen upptäcks tidigare, dels att främja ett förbättrat omhändertagande av patienterna.

Kerstin Cedermark är kontaktsköterska på Lung-Allergikliniken. Motiveringen till stipendiet lyder:

"Årets stipendiat har utmärkt sig genom att förena sin professionella roll som kontaktsköterska med stor empati och medmänsklighet. Kerstin Cedermark sätter alltid omsorgen om patienterna i första rummet vilket tyvärr inte är självklart när resurserna är begränsade. Årets stipendiat är ett utmärkt exempel på hur en enskild person kan göra skillnad".

– Kerstin gör alltid det där lilla extra. Sen gör hon lite till. Och när hon gjort det använder hon till och med sin egen fritid till att göra ännu mer för patienterna, säger Anders Jonasson, ordförande i lungcancerföreningen Stödet.



Kerstin Cedermark

Sveriges första privata cancerklinik

RayClinic AB grundades 2002 av forskare vid Forskningscentrum för strålbehandling på Karolinska institutet. Sedan dess har man arbetat med allt från finansiering och rekrytering av specialistkompetens, till att hitta rätt etableringsort för Sveriges modernaste cancerklinik.

Valet föll på Knivsta, som med sin placering nära Arlanda innebär ett stort upptagningsområde i Mälardalen och ett fördelaktigt läge för utländska patienter.

– Vi fyller en stor funktion inom cancervården. Det är en glädje för oss och för alla som är i behov av bästa tänkbara cancervård att vi nu etablerat vår första klinik i Knivsta. Vi kan erbjuda marknadens främsta strålterapi och behandling som bygger på beprövad och världsledande svensk forskning från Karolinska institutet, säger Roger Svensson, vd och en av grundarna av RayClinic.

Mayne Pharma byter namn till Hospira

Hospira förvärvade Mayne Pharma i februari 2007 och nu byter företaget namn. Hospira är ett globalt företag, specialiserat på generiska, injicerbara läkemedel och medicinteknisk utrustning för framför allt onkologi och akutvård.

Ny behandling för svenska levercancerpatienter

EU-kommissionen har godkänt cancerläkemedlet Nexavar för behandling av primär levercancer i Europa. Levercancer tillhör en av de mest svårbotade cancerformerna och Nexavar är den första läkemedelsbehandlingen någonsin för denna patientgrupp.

Godkännandet ger Bayer Schering Pharma tillåtelse att marknadsföra Nexavar i Sverige och övriga Europa för behandling av patienter som drabbats av levercancer (hepatocellulär cancer, HCC). Resultat från SHARP-studien visade att överlevnaden förlängdes med 44 procent för patienter som behandlades med Nexavar jämfört med de patienter som fick placebo. (Källa: Bayer Schering)

Flera framsteg för ny behandling av cancer

Nya preliminära studieresultat av cancer i magsäcken visar en totalöverlevnad på 12 månader efter behandling med Sutent (sunitinib malat), vilket är väl jämförbart med dagens behandling med cytostatika. Säkerheten för Sutent har också visats i nya fas I-studier vid behandling av prostatacancer och bröstcancer.

De första resultaten från en fas II-studie pekar på antitumöraktivitet och god tolerans vid behandling med Sutent hos patienter med ventrikelcancer (cancer i magsäcken). Samtidigt har säkerheten av Sutent i kombination med kemoterapi vid behandling av prostatacancer och bröstcancer påvisats i två fas I-studier. Resultaten från de tre studierna presenterades nyligen vid den 14:e europeiska cancerkonferensen, ECCO, i Barcelona. (Källa: Pfizer)



Förläng det aktiva livet med grabbarna.

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



Försvrar skelettet vid benmetastaser

Behandling för huvud-halscancer godkänd av FDA

Den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA har godkänt cytostatikat Taxotere (docetaxel) i kombination med cisplatin och 5-fluorouracil, för behandling av lokalt avancerad skivepitelcancer i huvud- och halsregionen innan patienterna genomgår strålning och kirurgi. (Källa: Sanofi-aventis)

Cancerfonden satsar extra på prostata-cancerforskning

Cancerfondens forskningsnämnd har beslutat dela ut 316 miljoner kronor till drygt 400 projekt under 2008. I summan ingår även en extra satsning på forskning kring prostatacancer, genom finansiering av tre nya forskartjänster.

Bland de 400 projekten ingår både nya projekt och tidigare beviljade forskningsprojekt som nu får fortsatt stöd. Satsningen på att finansiera forskartjänster inom prostatacancerforskning är nytt för i år.

– Det är första gången som Cancerfonden gör en riktad satsning på tjänster inom prostatacancerområdet, säger Bengt Westermark, ordförande i Cancerfondens forskningsnämnd. Det kommer att ge ett lyft för prostatacancerforskningen.

– Vi har många bra prostatacancerforskare i Sverige och vill stimulera till ännu mer forskning inom detta viktiga område, där det bland annat behövs mer kunskap om olika behandlingsalternativ för olika stadier av prostatacancer.

– Att dela ut anslag till forskning är en ansvarsfull och svår uppgift. Cancerfonden ser det som sin skyldighet gentemot bidragsgivarna att stödja de bästa projekten i nationell konkurrens, oavsett cancerform, förklarar Bengt Westermark. (Källa: Cancerfonden)



Cancerläkemedel från havsdjur godkänt

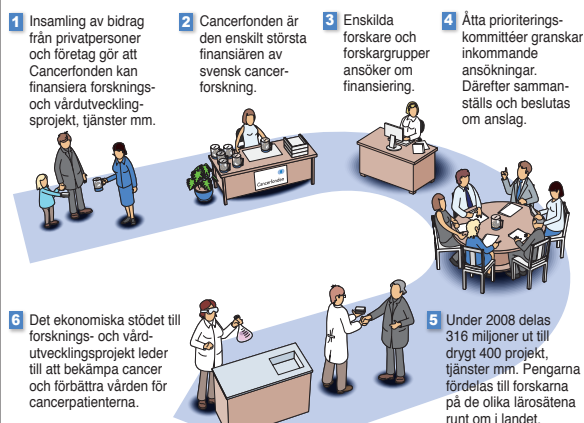
Läkemedlet Yondelis som framställts ur en marin organism har nu godkänts för behandling av cancerformen mjukdelssarkom av EU-kommissionen.

Den aktiva substansen i Yondelis (trabectedin) har isolerats ur den marina organismen Ecteinascidia turbinata, en typ av sjöponng som återfinns i vattnen kring Karibien och i Medelhavet. Yondelis framställs dock helt syntetiskt utan påverkan på den marina faunan. Yondelis blev i dagarna formellt godkänt i de 27 EU-länderna för behandling av patienter med avancerat mjukdelssarkom, där befintlig behandling sviktat eller inte är lämplig.

– Det är glädjande att vi nu får tillgång till en ny behandling för dessa tumörer. Genomförda studier har visat avsevärda vinster för många patienter som inte svarat på eller längre varit hjälpta av sedvanlig behandling, säger docent Mikael Eriksson, onkologiska kliniken, Universitetssjukhuset i Lund. (Källa: Swedish Orphan)

Så arbetar Cancerfonden

Cancerfonden har beslutat att under nästa år dela ut 316 miljoner kronor till bland annat forsknings- och vårdutvecklingsprojekt. Cancerfonden har inga statliga bidrag och är helt beroende av gåvor från privatpersoner och företag.



Källa: Cancerfonden

Fyra gånger högre överlevnad vid hjärntumör

Behandling med Temodal (temozolomide) i kombination med strålning förlänger överlevnaden signifikant för patienter med glioblastom, den vanligaste formen av hjärntumör, jämfört med enbart strålning. Överlevnadsfördelen kvarstår i minst fyra år och är då fyra gånger högre bland dem som får kombinerad behandling.

Detta visar uppföljningen av en fas III-studie som genomförts av EORTC (European organisation for the research and treatment of cancer) i samarbete med the National cancer institute of Canada (NCIC). Resultaten presenterades vid Annual meeting of the american society for therapeutic radiology and oncology (ASTRO).

Data från 2004 visar att Temodal parallellt med och efter strålbehandling ger signifikant bättre överlevnad än enbart strålbehandling (14,6 jämfört med 12,1 månader, $p < 0.0001$).

– Tittar vi på uppföljningar på längre sikt, visar data att patienterna har nytta av den kombinerade behandlingen vilken möjliggör en ökad långtidsöverlevnad, säger doktor René-Olivier Mirimanoff, professor och ordförande, department of radiation oncology, University hospital, Lausanne, Schweiz. (Källa: Schering-Plough)

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



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



Cancerfondens Rosa Bandet-kampanj slog rekord

Rosa Bandet-kampanjen, som pågått under hela oktober, avslutades den 30 oktober med en tv-gala. Galan direktsändes i TV3 och blev en succé. Insamlingen drog in 56 miljoner och överträffade därmed med råge målet på 42 miljoner kronor. Pengarna kommer att gå till att bekämpa bröstcancer.

– Det är fantastiskt. Tack alla som bidragit, säger Ursula Tengelin, generalsekreterare på Cancerfonden. Vi har en vision om att cancer ska kunna botas och har ett nytt mål för bröstcancer – att 90 procent av kvinnorna som får diagnosen år 2015 ska överleva sin sjukdom. Och det är dit pengarna ska gå, för att vi ska kunna nå vårt mål, avslutar Ursula Tengelin.

Programledare för galan var Renée Nyberg och Hasse Aro och på scen uppträdde Paul Potts, Moneybrother, Sonja Aldén och Footloose-gänget med Måns Zelmerlöw, Anna Sahlene och Peter Johansson. Artisternas medverkan blandades med både humoristiska och allvarliga inslag. Bland annat fick tittarna träffa kvinnor som drabbats av bröstcancer och deras anhöriga.

– Jag vill tacka våra tittare och alla andra som har skänkt pengar till Rosa Bandet och på så sätt bidragit till livsviktig forskning. Våra många kvinnliga tittare gör det särskilt angeläget för oss på TV3 att delta i Rosa Bandet-kampanjen. Det är mycket roligt att se att intresset för kampanjen och galan växer för varje år som går, säger Anders Knave, programchef på TV3.

Rosa Bandet-kampanjen invigdes den 1 oktober då socialminister Göran Haggglund tände en beslysning som färgade Globen rosa. Under oktober har kampanjen pågått med olika aktiviteter över hela landet. Företag och privatpersoner har startat egna nätinsamlingar, föreningar har sålt rosa bandet och företag har bidragit på olika sätt, bland annat genom Rosa Lördag, svenska handlarnas bidrag till cancerforskningen. (Källa: Cancerfonden Foto: Karl Gabor)

Utbildning för läkare ger cancersjuka barn enhetlig vård

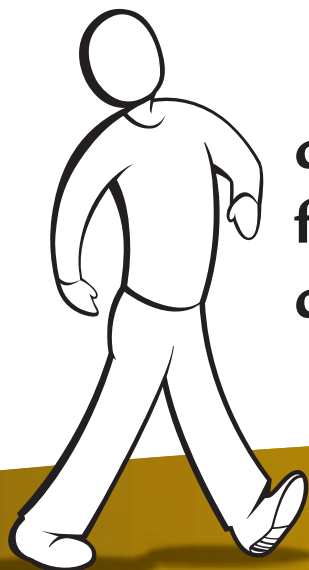
Barncancerfonden finansierar en landsomfattande utbildningsinsats för barnläkare som tar hand om barn med cancer vid landets länssjukhus. Den första kullen läkare är i dagarna klar med sin utbildning. Målet med utbildningen är att samtliga länssjukhus i Sverige ska ha läkare med fördjupad kunskap inom barnonkologi. Det betyder att alla barn får samma vård oavsett var de bor i landet. Det innebär också att många sjuka barn slipper resa långa sträckor för att träffa sina läkare.

Kombinationstablett minskar opioidinducerad förstoppning

En peroral depotberedning med oxykodon/ naloxon i kombination minskar opioid-inducerad nedsättning av tarmfunktionen hos patienter med svår kronisk smärta, jämfört med behandling med enbart oxykodon, enligt nya data som presenterades på WIP:s (World Institute of Pain) kongress i Budapest. En fas III-prövning med 463 patienter har genomförts för att utvärdera symtom på förstoppning vid behandling med oxykodon/ naloxon i peroral depotberedning, jämfört med enbart oxykodon tabletter.

Resultaten visar att kombinationen av opioidreceptorantagonisten naloxon och den smärtlindrande opioiden oxykodon ger mindre omfattande opioid-inducerad försämring av tarmfunktionen jämfört med behandling med enbart oxykodon eller placebo. Data visar också att användningen av laxermedel kunde minskas vid behandling med kombinationstabletten. (Källa: Mundipharma)

Nyhet!



det första läkemedel som godkänts
för behandling av hepatocellulärt
carcinom (HCC)



Nexavar[®]
(sorafenib) tabletter

Nexavar[®] (sorafenib). R_x. Filmdragerad tablett 200 mg. L01XE05. **Indikationer:** *Levercellscancer* Nexavar är indicerat för behandling av patienter med levercellscancer. *Njurcellscancer* Nexavar är indicerat för behandling av patienter med avancerad njurcellscancer som sviktat på tidigare interferon-alfa- eller interleukin-2-baserad behandling eller som ej anses lämpliga för sådan behandling. **Kontraindikation:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. Graviditet och amning. För övrig information, inklusive varningar och pris, se www.fass.se

Materialet granskat oktober 2007.



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

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

Nionde årliga ESTRO-mötet om radioterapi



STÄNDIGA TEKNISKA LANDVINNINGAR

Den tekniska utvecklingen ger stora potentiella vinster genom en mer konform behandling, förbättrad definition av target och exaktare positionering av target under hela behandlingsförloppet. Årets ESTRO-möte presenterade många teknikförbättringar som framtiden får utvisa om de också kommer att översättas i förbättrad tumörkontroll och minskade tidiga och sena biverkningar, skriver medicine doktor **Jon Kindblom**, onkologiska kliniken, Sahlgrenska universitetssjukhuset.

Den nionde ESTRO-konferensen (European society for therapeutic radiology and oncology) med inriktning mot fysik och strålteknik gick av stapeln i ett inbjudande och sommarvarmt Barcelona den 8–13 september. Närmare 1 500 strålfysiker, onkologer och övriga radioterapeutiskt intresserade gavs här en bred inblick i den pågående radioterapeutiska teknikutvecklingen.

Inom strålterapi pågår sedan många år tillbaka ett enda kontinuerligt tekniksprång som till stor del har drivits på genom framsteg inom radiofysik och teknologi. Efter införlivandet av tredimensionell konform strålterapi (3D-CRT) och därefter utvecklingen inom så kallad intensitets-modulerad radioterapi (IMRT) har intresset på senare tid kretsat kring image-guided radiotherapy (IGRT). Detta begrepp inbegriper ett

flertal tekniker för avbildning av strålbehandlingsområde och omgivande strukturer. Användandet inkluderar bland annat kV/MV-röntgenbilder, cone-beam CT (CBCT), markörimplantationer, ultraljud, magnetröntgen (MRI) etc.

IGRT ger möjligheter till exakt positionering av målvolymen såväl vid daglig förinställning (setup) som i realtid under pågående behandling. Kopplas denna kontinuerliga positionsbestämning sedan till ett system för automatisk lägeskorrektion, eller så kallad gating-teknik, kan fyrdimensionell radioterapi (4DRT) realiseras.

Årets ESTRO-möte belyste väl den snabba tekniska utvecklingen inom alla dessa områden och detta referat ämnar ta upp några intressanta exempel på tillämpningar och möjliga konsekvenser.

MAGNETRÖNTGEN SOM STÖD

Applicering av IGRT-tekniker i såväl planeringsstadiet som under genomförandet av strålbehandling inom en rad tumörgrupper rapporterades av många. Ett flertal behandlingscenter rapporterade erfarenheter av införlivandet av MRI i såväl planeringsarbetet som genomförandet av strålbehandlingen.

Ett exempel på det senare presenterades av van der Heide, Utrecht (#122). I denna studie av targetrörlighet genomgick 20 patienter med cervixcancer en MRI-undersökning inför strålbehandlingsstart och sedan veckovis under behandlingen, vilken gavs med IMRT-teknik. Analys av de fem MRI-undersökningarna visade en genomsnittlig tumörregression på 40 procent (9–89 procent) under behandlingen.

Stora dagliga volymvariationer i rektum (21–150 cm³) och blåsa (27–406 cm³) sågs. De antero-posteriora lägesförändringarna hos GTV (gross tumor volume) och CTV (clinical target volume) korrelerade väl till förändringar i rektumvolym men inte till blåsvolymsförändringar. Försök att kontrollera blåsfyllnadsgraden i samband med behandling ter sig därför av mindre värde. Med hänsyn till både tumörkrympningen och de stora dagliga lägesvariationerna förefaller en statisk PTV-marginal (planning target volume) suboptimal och författarna föreslår en daglig on-line imaging

med efterföljande korrektion av plan. Ovanstående utgör ett av många presenterade exempel på adaptiv radioterapi, ART, också benämnd "plan of the day".

Kurativt syftande strålbehandling av prostatacancer kan i dag ske med ett flertal tekniker: 3D-CRT, IMRT, högdosrat (HDR-BT) eller lågdosrat (LDR-BT) brachyterapi.

Ett flertal studier fokuserade på targetrörlighet och targetlokalisering under strålbehandling. Gemensamt för flera av dessa var möjligheten att minimera nödvändiga (CTV till PTV) marginaler med hjälp av implanterade markörer och daglig korrektion av förinställt läge. Studier av både Meijer et al, Amsterdam (#90) och van der Wielen et al, Rotterdam (#92) gav stöd för en reduktion av PTV-marginaler till tre respektive sju mm för prostata och sädesblåsar efter implementering av ovanstående tekniker.

En osäkerhet rörande prostatas rörlighet under själva behandlingen (intrafraktionell rörlighet) föreligger dock och två studier adresserade denna frågeställning. Chetty et al., University of Nebraska, USA (#93) hade med användande av en ny elektromagnetisk transponder-teknik undersökt prostatarörlighet i realtid hos 35 prostatacancerpatienter under kurativt syftande extern strålbehandling.

Totalt 1 680 behandlingsfraktioner inkluderades. Resultatet visade att intrafraktionell prostatarörlighet hos endast tre procent av patienterna inte överstiger fem millimeter vid något tillfälle. Dock sågs hos en stor majoritet patienter (83 procent) en prostatarörlighet på mindre än fem millimeter under 95 procent av den totala undersökningstiden. Påverkan på kumulativ dosdistribution bedöms således vara mycket begränsad för flertalet patienter, dock kan individuella avvikelser inte uteslutas.

Kotte et al, Utrecht (#91) visade en liknande online positioneringsstudie inkluderande 427 patienter med prostatacancer, stadium T3. Dessa erhöill behandling med femfält IMRT-teknik och totalt 11 426 behandlingsfraktioner studerades. Samtliga patienter erhöill implantation med guldmarkörer initialt för daglig lägeskorrektion och PI-bilder (portal images) togs sedan vid start av varje enskilt behandlingsfält.



Resultaten visade en intrafraktionell prostatarörlighet större än två millimeter vid 66 procent och större än tre millimeter vid 28 procent av alla studerade behandlingstillfällen. Författarnas slutsats är att minst två millimeter extra marginal krävs för att kompensera för intrafraktionell rörlighet. Med hänsyn till de individuella variationer i prostatarörlighet som presenteras synes alltså behovet av realtidsmonitorering och lägeskorrektion kvarstå.

BRACHYTERAPI VID BRÖSTCANCER

Inom bröstcancerbehandlingen har extern strålbehandling av hela bröstet (WBI) efter bröstbevarande kirurgi länge utgjort standardbehandling för flertalet patienter med bröstcancer i tidigt stadium. Flera metoder för så kallad partial breast irradiation (PBI) finns dock i dag i bruk och accelererad PBI med brachyterapiteknik (APBI) används sedan flera år som ett alternativ till extern postoperativ strålbehandling, framför allt i USA. Kriterierna för val av denna metod inkluderar patientålder över 45 år, radikalt avlägsnad primärtumör, tumörstorlek mindre än tre millimeter och körtelnegativitet.

Över 30 000 amerikanska kvinnor har erhöill brachybehandling med balloonkateter-teknik (Mammosite BTS). Uppföljningsdata från American society of breast cancer surgeons (ABCS) regis-

teringsstudie presenterades av dr F Vicini från William Beaumont Hospital, Michigan (#108). I studien har 1 449 patienter erhöill accelererad partiell bröstbestrålning (3,4 Gy/fraktion, slutdos 34 Gy, 5 dagars behandlingstid) med Mammosite brachyterapi-system.

Median uppföljningstid var 29,1 månader. Ipsilateral recidivfrekvens var 1,6 procent. Symptomgivande serom sågs efter behandlingen i cirka tio procent av fallen men 95 procent rapporterade tillfredsställande kosmetiskt slutresultat. Dessa data är lovande men uppföljningstiden är alltså begränsad och större prospektiva randomiserade studier mellan APBI och extern WBI efterfrågas.

I takt med att antalet patienter med lång förväntad överlevnad efter strålbehandling ökar, liksom med det utökade användandet av IMRT-teknik och med det icke-terapeutiska dosstillskott som följer med IGRT-systemens införande (kV/MV-bilder, CBCT etc.) har diskussionen om risk för strålinducerade sekundära maligniteter fått ökad aktualitet.

Vid ett välbesökt symposium diskuterade G Lawrence, U Schneider och J Cosset (#81–83) utvecklingen av nya modeller för korrekt bedömning av sekundär cancer risk. Användandet av IMRT-teknik leder till att större volymer normalvävnad exponeras för låga stråldoser.

Teoretiska beräkningar indikerar en fördubbling av risken för strålinducerade maligniteter vid användande av IMRT (1, 2, 3). Några kliniska data som kan verifiera dessa beräkningar har inte presenterats ännu. Men majoriteten av sekundära maligniteter uppträder i eller i nära anslutning till högdosexponerade behandlingsvolymer och föredragshållarna betonade behovet av att bättre förstå dosresponsförhållandet i dessa högre dosintervall. Sannolikt har betydelsen av repopulation, framför allt i adulta stamceller, så här långt underskattats.

E. Bezak, Adelaide University, Australien (#149) presenterade med utgångspunkt i dessa modeller en beräkning av risk för sekundär rektalcancer efter strålbehandling av prostatacancer med olika tekniker. Enligt studien som baserades på 63 individuella patienters dos-volymsistogram uppvisar då hypofraktionerad EBRT (2,75 Gy/fraktion) en mångfaldigt högre risk än konventionellt frak-

tionerad EBRT (2 Gy/fraktion), 2,1 procent jämfört med 0,009 procent. Högdosrat brachyterapi (HDR-BT) och lågdosrat brachyterapi (LDR-BT) givet som monoterapi ger ytterligare riskreduktion, $8,3 \times 10^{-5}$ procent respektive 2×10^{-4} procent. Sammanfattningsvis är osäkerheten kring eventuellt ökade sekundära malignitetsrisker med nya stråltekniker som IMRT och ytterligare dosbidrag från joniserande IGRT-system (exempelvis CBCT) fortsatt betydande, inte minst vad gäller pediatrik strålterapi.

SAMMANFATTNING

Sammanfattningsvis ger den tekniska utvecklingen som presenterades vid årets ESTRO-möte stora potentiella vinster i form av en mer konform behandling, förbättrad definition av target och exaktare positionering av target under hela behandlingsförloppet med möjlighet till minskade marginaler. Framtiden får utvisa hur väl dessa landvinningar kan översättas i förbättrad tumörkontroll och minskade tidiga och sena biverkningar.

Referenser:

1. Hall EJ et al. Radiation-induced second cancers: the impact of 3D-CRT and IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003 May 1;56(1):83-8
2. Hall EJ. Intensity-modulated radiation therapy, protons, and the risk of second cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006 May 1;65(1):1-7.
3. Kry SF et al. The calculated risk of fatal secondary malignancies from intensity-modulated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005 Jul 15;62(4):1195-203.

JON KINDBLOM, MEDICINE DOKTOR, ST-LÄKARE, ONKOLOGISKA KLINIKEN, SAHLGRENSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET



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

Tänk framåt.

Femar **minskar signifikant** den livshotande risken för **fjärrmetastaser** jämfört med tamoxifen hos patienter med tidig östrogenreceptorpositiv bröstcancer.

19%

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

27%

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

Eftersom bröstcancer inte alltid slutar vid bröstet.

Femar
(letrozol)

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

NOVARTIS

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

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

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

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

FEMAR® (letrozol) aromatashämmare. Beredningsform och styrka: Tablett 2,5 mg 30 st alt. 100 st. Indikation: Adjuvant behandling av postmenopausala kvinnor med tidig östrogenreceptorpositiv bröstcancer. Förlängd adjuvant behandling vid hormonberoende tidig bröstcancer hos postmenopausala

kvinnor som tidigare behandlats med standard adjuvant tamoxifenbehandling i 5 år. Vid avancerad östrogenreceptorpositiv bröstcancer hos postmenopausala kvinnor. Effekt har inte påvisats hos patienter med negativ östrogenreceptorstatus. Receptbelagt läkemedel. För fullständig produktinformation och pris, se www.novartis.se

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

... palliativ vård

ONKOLOGEN





Hur kan man skriva en artikel under rubriken Onkologen och döden? Jo, därför att döden är viktig för livet och i högsta grad närvarande i all cancervård, bland annat för att dödens närhet stärker livskänslan, skriver professor **Peter Strang**, författare till boken "Livsglädjen och det djupa allvaret. Om existentiell kris och välbefinnade". Här diskuterar han sin syn på döden som drivkraft för livet, både specifikt vid cancersjukdom, men också generellt för friska människor.

& DÖDEN

Döden har stor betydelse för hur vi handlar, både vid botbar cancer och i palliativa skeden. Visst kan vi hävda att vi fokuserar på livet, inte minst vid kurativa insatser, men satsningen skulle inte vara nödvändig om inte döden upplevdes som det stora bakomliggande hotet.

För alla som arbetar inom cancersjukvården blir frågan mycket tydlig. Att drabbas av en cancerdiagnos innebär en livskris, en gränssituation där man måste ta ställning till de stora frågorna i livet, ingen kommer undan. De första frågorna man ställer sig är: "Varför just jag?", "Kommer jag att dö?", "Blev det inte mer av livet?", "Var finns rättvisan - jag som har skött mig?".

Det handlar inte om att *antingen* sköta cancerterapi *eller* fokusera på existentiell kris, eftersom frågorna går hand i hand. Vi måste ha hög kompetens inom båda områdena.

Den kris som aktiveras vid svår sjukdom har ofta beskrivits i psykologiska ordalag som en traumatisk kris, men den är i grunden djupt existentiell. Den berör inte i första hand intrapsykiska processer utan handlar om liv och död, själva existensen. Därför menar jag att alla som arbetar inom cancersjukvård behö-

ver en egen existentiell bas för att möta sådana frågor.

När jag gick läkarutbildningen i slutet av 70-talet nämndes aldrig begreppet existentiell kris, ändå var det just denna kris som var svårast att möta som nyutbildad läkare, man saknade redskap för sådana möten. Dödsångest, existentiell skuld över missade chanser och ett olevt liv, den djupa existentiella ensamheten som också äldre patienter känner i samband med svåra besked, hur skulle jag som 24-årig läkare bemöta detta?

Direkt efter min utbildning började jag arbeta på en onkologisk klinik, men inte heller där fanns någon konkret handledning i frågorna. Enstaka äldre kollegor hade tillägnat sig en förmåga att möta personer i existentiell kris, andra valde att hålla sig till det medicinska, erbjuda fortsatta kurer eller förbigå frågorna med en käck undvikande fras. På mitt första vikariat 1981 slogs jag av detta i ett speciellt patientfall:

Vi hade haft sittrond, det vill säga diskuterat patienterna innan vi skulle gå rond. Tanken med sittronden var att förbereda ronden så långt det gick, det fanns både 6-salar och 4-salar, vi ville inte föra känsliga samtal inne på rummen där alla kunde höra vad vi sa. Överläkaren diskuterade Gösta som var

72 år och låg på en 4-sal. Han hade urinblåsecancer och hade fått ont i ryggen. Röntgen visade att det fanns nytillkommen spridning till skelettet. Blodproverna visade dåliga värden, det fanns sannolikt annan spridning också i kroppen. Överläkaren konstaterade att det såg illa ut. Alla i rondrummet nickade.

Sedan gick vi ronden. Gästa låg på en 4-sal och såg rädd ut när vi närmade oss. Han hade många symtom som varit orsaken till att röntgen hade genomförts.

"Hur såg det ut på röntgen doktorn?" Han tittade oroligt på överläkaren och svansen av oss underläkare och sjuksköterskor, där han halvsatt på sängkanten.

"Det var lite fläckar på röntgen", svarade överläkaren lätt besvrad.

"Är det farligt?"

"Nej då, det kommer att ordna sig skall du se." Läkaren gav honom en uppmuntran-de klapp på axeln, log vänligt och gick sedan raskt till nästa patient.

Jag såg Gästas blick och tvivlet i hans ögon. Självt jag häpen. Vi hade nyss pratat om Gästa och sagt att det var allvarligt, kanske bara frågan om månader. Överläkaren var en bra person och skicklig yrkesman, men inför denna typ av besked var inte heller han rustad.

För att möta en persons existentiella ångest eller livssorg krävs att man själv tänkt igenom frågorna. Det innebär inte att man har alla svar, men att man har en existentiell bas att stå på. Ingen blir någonsin fullärd, men erfarenhet ger större möjlighet att snabbt finna sig tillrätta och ställa in sig på personens våglängd. Det handlar om att stå där patienten eller den närstående står, för att kunna vara till stöd.

I vardagslivet är det lätt att intellektualisera kring döden. Alla vet att man kan dö, det gäller också unga, ingen är undantagen. Ändå tror vi inte innerst inne att det rör oss själva. När man ändå drabbas av cancer måste man som patient ta ställning till döden. Det samma gäller läkaren och personalen.

Man kan möta döden öppet, man kan frukta döden, ignorera döden eller undertrycka döden, men man kan aldrig bli kvitt döden. Döden är inte en odelat negativ upplevelse. Döden speglar livet, livet blir mer värdefullt och intensivt när det inte längre är självklart. Man måste leva i nuet och fokusera på huvud-

saker. På så sätt kan döden som en realitet bidra till att identifiera livskvalitet också när tiden är kort.

DÖDSÅNGEST STYR VÅRT HANDLANDE

Döden är i grunden en lika naturlig del av livet som födelsen, ändå vill vi inte kännas vid den. Konstigt nog upplever väldigt få människor öppen dödsångest. Inte ens svårt cancersjuka känner öppen dödsångest särskilt ofta, möjligen på grund av att vi har starka försvarsmekanismer och i stället binder ångesten till konkreta saker som man kan relatera till.

I en studie där vi fokuserade på dödsångest sa en cancersjuk kvinna tidigt i intervjun:

"Nej, jag är faktiskt inte rädd för döden. Alla skall vi ju dö..."

"När jag gick läkarutbildningen i slutet av 70-talet nämndes aldrig begreppet existentiell kris, ändå var det just denna kris som var svårast att möta som nyutbildad läkare."

Längre fram i intervjun när vi frågade om det var något annat hon oroade sig för just nu svarade hon direkt:

"Ja. Om några dagar blir jag opererad. Jag pratade med kirurgen igår, han sa att det kan ta flera timmar. Jag har hört från medpatienter att vissa inte vaknar upp efter så lång narkos... Det är jag rädd för..."

Hon var inte rädd för döden på ett medvetet plan, döden var för abstrakt. Sövningen däremot var på tisdag klockan nio... Ett konkret ingrepp på en bestämd dag. Dödsångesten finns som en bakomliggande kraft som styr vårt handlande. Det gäller inte bara patienten utan i hög grad även personalen och läkaren.

Det som skrämmer med döden enligt samlad forskning är:

Separationsångesten. Vi måste skiljas från alla som är oss kära och från själva livet. Ingen kommer undan. Att skiljas innebär ensamhet, en känsla som vi kan göra vad som helst för att slippa. Det är en tung känsla att göra

saker för sista gången. Sista besöket vid sommarstugan. Sista gången med familjen. Sista gången i livet. Ensamheten drabbar inte bara patienten utan i hög grad anhöriga som skall bli kvar. Den drabbar också personalen. Hur tar man avsked? Skall man göra det öppet, eller bara tyst för sig själv?

Förintelseångesten. Vi kanske upphör existera. Om det inte finns någon fortsättning, om vi inte kommer att kunna "finnas med" i någon annan form, är det då någon vits med all strävan eller är livet i grunden meningslöst? Är alla våra projekt meningslösa? Är inte livet i grunden absurt? Människan dör men sammanhanget kommer att finnas kvar. Vad spelar en människas liv på 80 år för roll i det stora perspektivet, om universum har existerat i 15 miljarder år och

kommer att fortsätta existera för all framtid? Finns det något fortsatt liv, en god kraft och en dold mening, eller är vi bara utslängda i ett kallt universum, som inte är ont, inte gott, bara likgiltigt?

SKYDD MOT DÖDSÅNGESTEN

Irvin Yalom som var professor i psykiatri vid Stanford University och lärjunge till existentiellfilosofen och psykoanalytikern Rollo May beskriver två huvudmekanismer som skyddar mot dödsångesten. Den ena kallar han "specialness" alltså utvaldhet, den andra kallas "ultimate rescuer-tank" - att det finns någon eller något som kan rädda oss i sista stund. Dessa mekanismer får stor betydelse i cancersjukvården, också för personalen eftersom de kommer att styra patienten, men också personalens agerande.

Specialness (utvaldhet). Vi vill tro att vi är unika, att sjukdom och död teoretiskt sett kan drabba vem som helst... Men inte mig. Vi är utvalda, det som gäller andra gäller inte oss själva.

Nyhet! Ecalta[®] (anidulafungin) Ett bättre alternativ än flukonazol^{1*}



Nu finns en ny möjlighet att förbättra behandlingen för patienter med invasiv candidainfektion. En ny studie visar att Ecalta ger ännu bättre effekt än flukonazol.*

Ingen dosjustering, inga kända interaktioner²

Ecalta kräver ingen dosjustering oavsett lever- eller njursjukdom, hög ålder eller HIV-status¹ och saknar kända interaktioner med andra läkemedel. Ecalta ges en gång om dagen.

Få biverkningar, skonsamt för patienten²

Ecalta ger få biverkningar. Färre patienter avbröt sin behandling jämfört med flukonazol.³

Bättre resultat än flukonazol

- 76% positivt svar vid infektion med *Candida* spp. jämfört med 60% för flukonazol. ($P=0.01$)^{2,3}
- 81% positivt svar vid infektion med *C.albicans* jämfört med 62% för flukonazol. ($P=0.02$)^{2,3}

* Hos patienter med invasiv candidainfektion jämfördes anidulafungin med flukonazol i en i förväg specificerad jämförelseanalys i två steg (non-inferiority följt av superiority)³

Referenser: 1. Offentligt Europeiskt utredningsprotokoll (EPAR) för Ecalta[®] EMEA/HC/C/788. 2. Ecalta produktresumé. www.fass.se 3. Reboli AC et al. Anidulafungin Study Group. Anidulafungin vs fluconazole for invasive candidiasis. New England Journal of Medicine 2007;356(24):2472-82.

Ecalta (anidulafungin) Indikation: Ecalta (anidulafungin, Rx) är ett antimykotikum för behandling av invasiv candidainfektion hos vuxna icke-neutropena patienter. **Förpackningar och styrkor:** Ecalta tillhandahålls i en förpackning innehållande 1 injektionsflaska med 100 mg pulver och 1 injektionsflaska med 30 ml spädningsvätska. (4244 kr). Ingår inte i förmånssystemet. Från SPC 20070921. För fullständig förskrivningsinformation se www.fass.se


EcaltaTM
(anidulafungin IV)
Effekt utan dosjustering

Om man ändå drabbas av cancer, utmanas utvaldhetskänslan. Jag var inte utvald. Det kan leda till en rubbad grund-

ta läkaren jag haft!", säger patienten och som läkare riskerar man dras med och göra avsteg från de behandlingar och

"Döden är i grunden en lika naturlig del av livet som födelsen, ändå vill vi inte kännas vid den."

trygghet. Jag är inte längre skyddad, har detta hänt kan allt hända...

Men många gånger återuppstår specialness-känslan snabbt. Jag är en på miljonen som skall klara av det här, jag är stark, jag är inte som andra. Det kan leda till kravet på att få prova både tredjelinjens och fjärdelinjens cytostatika i situationer där läkaren önskar avbryta behandlingen, eftersom kurerna nu gör mer skada än nytta. Det handlar därför inte enbart om att prata tekniskt om behandlingarna, utan också om att möta den underliggande dödsångesten och vanmakten.

Ultimate rescuer (räddaren i nöden). Förr fanns en stark tilltro till att under kunde ske i sista stund. Gud kunde göra under. I dag är Sverige ett ytterst sekulariserat samhälle, men människan har i grunden inte ändrats. Samma behov finns kvar, särskilt när man slåss för sitt liv. Läkaren och vetenskapen har därför kommit att symbolisera räddaren i nöden. Alla har vi hört patienter som inte vill avbryta meningslösa behandlingar och frågar:

"Men det måste väl finnas något? Åtminstone i USA?"

Man får också ett behov att sätta sin läkare på piedestal. Är det någon som kan rädda mig är det läkaren, som symbol för behandlingarna. "Du är den bäs-

riktlinjer man bedömer vara bäst. Det handlar om att möta patientens förtvivlan och våga stanna kvar, fast man inte har ytterligare cytostatika att erbjuda.

I vår egen forskning, inom ramen för kurator Lisa Sands avhandling, har vi sett ytterligare en mekanism som patienterna använder frekvent och i många varianter. Det handlar om att:

Länka sig till livet. Allt som knyter oss till livet upplevs som skydd: relationer, friskvård, gymkultur, ungdomskultur, skönhet, vardag... För döden är inte kopplad till friskhet, ungdom, träning eller vardag. För cancerpatienten kan livet i köpcentret, mänskliga röster i telefon eller på radion, liksom bilder på TV motverka dödsångesten, de står för liv.

Jag frågade en äldre kvinna med många symtom vad hon önskade sig mest just nu. Jag ville veta vilket symptom jag skulle prioritera och börja med. I stället svarade hon:

"Det jag önskar mest är att det hela tiden var vardag, att det var måndag."

Vi pratade vidare och det stod klart för mig att för henne, som för de flesta, är döden en exceptionell händelse, det är ingen vardagshändelse. Om det är vardag är man skyddad. Man kan väl inte dö mitt i vardagen?



Källa

Peter Strang, Livsglädjen och det djupa allvaret. Om existentiell kris och välbefinnande. Natur och Kultur 2007.

PETER STRANG, ONKOLOG, PROFESSOR I PALLIATIV MEDICIN OCH PALLIATIV ONKOLOGI
KAROLINSKA INSTITUTET OCH STOCKHOLMS SJUKHEMS PALLIATIVA SEKTION.



NYHET! TIMY Tromboembolism
- modulbaserad utbildning om venös tromboembolism för läkare och sjuksköterskor

Enda LMWH med indikation för behandling av djup ventrombos och lungemboli samt förlängd trombosprofylax hos cancerpatienter¹⁻²

Flest indikationer¹⁻²

Bredast sortiment¹⁻²

Väldokumenterad

Hög leveranssäkerhet

Service till sjukvårdspersonal och patienter

Godkänd 1988 – snart 20 års klinisk
erfarenhet i Sverige

Produceras i en miljöcertifierad fabrik
i Strängnäs

Fragmin® (dalteparinnatrium). Rx. Ingår i läkemedelsförmånen. Indikationer: 1. Behandling av akut djup ventrombos och lungemboli när trombolytisk behandling eller kirurgi inte är aktuell. 2. Behandling av djup ventrombos och lungemboli samt förlängd trombosprofylax hos cancerpatienter. 3. Trombosprofylax vid kirurgi. 4. Profylax till patienter med kraftigt ökad risk för venös tromboembolism och som är tillfälligt immobiliserade pga. akut sjukdomstillstånd som t.ex. hjärtinsufficiens, andningsinsufficiens eller 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 koagulationsrubbnings. 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). Förpackningar och priser: Nedanstående priser är Apotekets utköpspris (AUP) på recept. För gällande priser på sjukhusartiklar på rekvisition, se regionala upphandlingsavtal. Injektionsvätska, lösning, utan konserveringsmedel. Förfyllda sprutor: 2 500 IE 2 x 0,2 ml (95 kr) 10 x 0,2 ml (312 kr) 100 x 0,2 ml (2 110,50 kr) 5 000 IE 2 x 0,2 ml (123,50 kr) 10 x 0,2 ml (432,50 kr) 100 x 0,2 ml (2 781 kr), 7 500 IE 10 x 0,3 ml (580 kr), 10 000 IE 2 x 0,4 ml (171,50 kr) 5 x 0,4 ml (362,50 kr) 6 x 5 x 0,4 ml (1 940,50 kr) 12 500 IE 2 x 0,5 ml (198 kr) 5 x 0,5 ml (428 kr) 6 x 5 x 0,5 ml (2 334 kr) 15 000 IE 2 x 0,6 ml (224,50 kr) 5 x 0,6 ml (494 kr) 6 x 5 x 0,6 ml (2 727,50 kr) 18 000 IE 2 x 0,72 ml (257 kr) 5 x 0,72 ml (574 kr) 6 x 5 x 0,72 ml (3 209 kr). Injektionsflaska: 2 500 IE/ml 10 x 4 ml (626 kr), Ampull: 10 000 IE/ml 10 x 1 ml (625 kr). Injektionsvätska, lösning, med konserveringsmedel. Injektionsflaska: 10 000 IE/ml 10 ml (587 kr) 25 000 IE/ml 4 ml (502 kr). Senaste översynen av informationen: 2007-11-05. För mer information se www.fass.se.

I nom ramen för fortbildningsdagar-
nas program försöker fortbildnings-
utskottet i Svensk förening för he-
matologi (SFH) varje år hitta något tema
med lokal förankring. Eftersom Jesper
Aagesen, hematolog på Länssjukhuset
Ryhov, som hållit i arrangemanget på
plats i Jönköping har en bakgrund som
infektionsläkare föll det sig naturligt att
vika en förmiddag åt infektionsproblem
hos hematologipatienter.

Mötet inleddes emellertid på sedvan-
ligt sätt på onsdagskvällen med en spe-
ciellt inbjuden internationell gäst. Pro-
fessor Hartmut Döhner från universitet
i Ulm i Tyskland föreläste om prognos-
tisering av AML under titeln "Molecular
heterogeneity of AML – Implications for
treatment". Föreläsningen var en briljant
översikt över kunskapsläget för den allt-
mer förfinade prognostiseringen vid
AML. Med hjälp av nyare prognosmar-
körer som NPM1, FLT3 med mera un-
derlättas valet av en passande behand-
ling för den enskilde patienten. Han gav
också en inblick i vad som pågår inom
forsknings- och utvecklingsområdet av-
seende detta. Onsdagskvällen avslutades
sedan med en buffé i Högsolan Jönkö-
pings lokaler.

PRAKTISKA INFEKTIONSRÅD

Torsdag förmiddag var alltså vikt åt in-
fektionsproblem.

Först ut var Fredrik Hammarskjöld,
anestesiolog från Länssjukhuset Ryhov,
som disputerat med en avhandling om
CVK-infektioner. Han gav en god över-
sikt över vad som är tro och tyckande
respektive vetande inom ämnet. Vidare
bjöds på en mängd användbara råd både
för den praktiska handläggningen av
den enskilde patienten och för hur man
kan organisera sitt omhändertagande av
dessa patienter.

Praktiskt användbara råd gavs också
av näste föreläsare, Bo Svennungsson,
smittskyddsläkare från Stockholm, som
delade med sig av sin kunskap om calici-
virusinfektioner och hur dessa kan före-
byggas respektive elimineras vid utbrott,
något som är aktuellt varje vinter.

Infektionsavsnittet avslutades av Jan
Sjölin, infektionsläkare från Uppsala,
som föreläste om svampinfektioner. Ett
område där det ju har hänt mycket de
senaste åren med flera nya preparat (vo-
riconazol, posakonazol, caspofungin,
anidulafungin), men där man också
skulle önska ett tillskott av bättre diag-
nostiska verktyg.

Efter lunch berättade Birgitta Sander
och Mats Merup, bäge från Huddinge
sjukhus, om nyheter inom ämnet myelo-
fibros. Birgitta Sander diskuterade svå-
righeterna med avgränsningen essentiell
trombocytemi mot prefibrotisk myelofi-
bros och gick igenom förslaget till nya
reviderade WHO-kriterier. Mats Merup
diskuterade genetiken vid myelofibros
och de olika behandlingsalternativen,
bland annat indikationerna för allogen
stamcellstransplantation vid denna diag-
nos.

Birgitta Sander fortsatte sedan med
att presentera "Årets hematologiska av-
handling". Detta prestigefyllda pris till-
delades i år Johan Flygare från Univer-
sitetssjukhuset i Lund för avhandlingen
"Diamond-Blackfan Anemia. Erythro-
poiesis lost in translation", där han med
avancerade metoder ytterligare klarlagt
bakgrunden till DBA och visat på möj-
ligheterna till en framtida genterapi. Jo-
han belönades med diplom och ett sti-
pendium på 10 000 kr från Blodcancer-
förbundet.

Jan Samuelsson, Södersjukhuset i
Stockholm, ledde sedan en timmes dis-
kussion om datorbaserad cytotatikaor-
dination. Thomas Relander och Jesper

FORTBILDNINGSDAGARNA I HEMATOLOGI 2007

Vid årets fortbildningsdagar i hematologi den 3–5 oktober i Jönköping veks en förmiddag åt infektionsproblematik hos hematologipatienter under ledning av Jesper Aagesen som också var mötets lokala arrangör. **Mattias Mattsson**, ordförande i fortbildningsutskottet i Svensk förening för hematologi sammanfattar dagarna.

Heldrup delade med sig av erfarenheterna från Onkologen i Lund respektive Barnonkologen i Lund. Datorstödet kan ge stora vinster både för patientsäkerhet och logistik (och därmed tid och pengar). Dock betonades att det är ett tidskrävande arbete att genomföra datorbaserad cytostatikaordination, och att våra sjukvårdshuvudmän måste göras uppmärksamma på vikten av att ställa ekonomiska och tidsmässiga resurser till förfogande.

Torsdagens arbete avslutades sedan som vanligt med "Föreningens timme" och Svensk förening för hematologis årsmöte.

På kvällen avhölls sedan en mycket uppskattad middag på Stora hotellet i Jönköping, då även arrangören Jesper passade på att fira sin födelsedag, vilken i ordningen avslöjade han inte.

FREDAGENS TEMA: ALL

Fredag förmiddag var temat genomgående akut lymfatisk leukemi, ALL. Efter att moderatoren Bengt Smedmyr från Uppsala invigt oss i historiken berättade Helene Hallböök, också från Uppsala, om behandlingen av Ph-negativ ALL. Mycket av diskussionen handlade om likheter och olikheter med barnprotokoll och de lärdomar man kan dra av detta. För närvarande genomförs en pilotstudie inom ALL-gruppen med behandling av pre-B-ALL hos vuxna yngre än 60 år enligt principer från NOPHO-92-protokollet.

Fram till att detta utvärderats kvarstår tidigare nationella riktlinjer.

Hans Hägglund från Huddinge sjukhus föreläste sedan om behandlingen av Ph-positiv ALL där kontinuerlig och tidig imatinibbehandling tillsammans med cytostatika rekommenderas hos alla

patienter i dag. Vidare bör alla yngre patienter om möjligt erbjudas allogen stamcellstransplantation.

Hans Hägglund gjorde också en generell genomgång av transplantation vid ALL med indikationer, riskfaktorer, val av stamcellskälla, konditionering med mera. Han presenterade också svenska transplantationsresultat.

Föreningens ordförande Mats Linderholm, Linköping, uppdaterade oss inom området T-ALL, bland annat med en nyhet om en mer intensiv CNS-profylax. Han betonade också vikten av att använda rekommenderat kortisonpreparat då de olika typerna kanske inte är likvärdiga.

Även Burkittleukemi dryftades av moderatoren Bengt Smedmyr, som diskuterade bruket av Rituximab och ett åldersanpassat protokoll med sänkt dos metotrexat.

Avslutningsvis föreläste Monika Bryggeman från Kiel om MRD-metoder vid ALL (PCR, polymerase chain reaction respektive FC, flödescytometri) och betonade vikten av att noggrant överväga hur känslig metod man ska använda sig av beroende på frågeställning och konsekvens vid eventuell MRD-positivitet.

Före lunch höll tidigare hematologen Magnus Carlsson, Länssjukhuset, Ryhov, en medicinskhistorisk föreläsning med titeln "Carl von Linnés karriär som läkare", som man väl utan överdrift kan sammanfatta med att Linnés karriär som läkare var betydligt mindre ärorik och nyskapande än den som botaniker.

BRA MED AVSLUTANDE DEBATT

Eftermiddagens moderator, föreningens hedersmedlem professor Gösta Gahrton, guidade oss igenom ämnen som diffusa

storcelliga B-cellslymfom (DLBCL) och myelom.

Hermann Nilsson-Ehle, Sahlgrenska sjukhuset, föreläste om utvecklingen inom DLBCL, med tillkomsten av antikroppsbehandling, nya prognostiska variabler som är under validering och användandet av PET vid värdering av behandlingsrespons.

Före den avslutande debatten om myelom hann Gunnar Juliusson och Dick Stockelberg från SFH med en redovisning av den webbaserade rapporteringen till Blodcancerregistret som nu är klar att sjösättas.

Fortbildningsdagarna avslutades sedan med en debatt mellan Olle Linder, Universitetssjukhuset i Örebro, och Gunnar Juliusson, Universitetssjukhuset i Lund, om bortezomib's plats vid myelombehandling. Både dess plats vid terapivikt och i samband med högdosbehandling diskuterades. Formen med debatt om ett aktuellt ämne mellan två kunniga kollegor tycker jag själv ger nya kunskaper och insikter och är kanske något som kan återkomma vid kommande Fortbildningsdagar.

Planeringen inför nästa års möte är nämligen snart igång. 2008 års Fortbildningsdagar kommer att arrangeras i Göteborg den 1–3 oktober, med Lovisa Vennström, Sahlgrenska sjukhuset, som lokalt ansvarig. Vi hoppas på lika god uppslutning som vid årets möte. Kom bara ihåg att anmäla er i god tid!

Till sist vill jag och föreningen tacka Jesper Aagesen för det enorma arbete han lagt ned under ett års tid och som ledde fram till ett rakt igenom lyckat möte!

Väl mött nästa år!

MATTIAS MATTSSON, ORDFÖRANDE I FORTBILDNINGSAUTSKOTTET, SVENSK FÖRENING FÖR HEMATOLOGI
ÖVERLÄKARE, HEMATOLOGISEKTIONEN, CENTRALSJUKHUSET, KARLSTAD





Tid för framtidens onkologi

Mycket händer inom onkologi där morgondagens idéer snabbt blir verklighet. I samband med årets Riksstämman kan vi i Svensk Onkologisk Förening erbjuda ett höstmöte som har både bredd och djup. State-of-the-Art-föreläsningar och symposier av internationell klass varvas med presentationer med mer lokal anknytning.

Svensk Onkologisk Förenings höstmöte börjar onsdagen den 28 november i samband med Läkaresällskapets Riksstämman.

Se till att ta del av den senaste forskningen inom onkologi – tiden för framtidens onkologi är här.

Välkommen!

Svensk Onkologisk Förening



Vi tackar våra sponsorer som gör detta möte möjligt:



ÖKAD CHANS TILL LÄNGRE LIV FÖR PATIENTER MED MDS

Myelodysplastiskt syndrom (MDS) var för cirka 15 år sedan en sjukdom som det inte fanns någon effektiv behandling för. Patientgruppen kännetecknades av grav pancytopeni (brist på alla slags celler i blodet), kroniskt transfusionsbehov, dålig livskvalitet och en hög risk för övergång i akut myeloisk leukemi. Medelöverlevnadstiden var cirka 18 månader.

År 2007 är bilden delvis annorlunda för de cirka 400 personer i Sverige som årligen insjuknar i MDS. Nya behandlingar är under utveckling. Patienter med MDS hittar information på nätet och ställer ökade krav på sjukvården - det händer mycket inom området.

EPIDEMIOLOGI

MDS är en vanlig hematologisk malignitet som förekommer i alla åldrar, men som mest drabbar äldre individer. Incidensen stiger brant i äldre åldersgrupper. Ungefär 10 procent av all MDS uppkommer sekundärt till tidigare strålning eller till cytostatikabehandling för annan cancersjukdom.

En MDS-utredning initieras oftast av att patienten konstateras ha anemi, leukemi eller trombocytopeni utan att man hittar någon klar orsak, som exempelvis vitaminbrist, järnbrist, infektion eller toxisk påverkan. Ibland upptäcks sjukdomen i samband med en rutinkontroll, men ofta föreligger symtom av något slag, till exempel trötthet eller blödningsbenägenhet.

Under de senaste 10-15 åren har patienter med myeloplastiskt syndrom, MDS, fått ökad chans till bättre livskvalitet och längre liv. Men det är fortfarande en sjukdom med allvarliga symtom och kort överlevnad för en del patientgrupper, skriver docent och överläkare **Eva Hellström-Lindberg**, Karolinska institutet, Huddinge. Nya behandlingar och ökad kunskap om patogenesen vid sjukdomen ger gott hopp för framtiden.

IPSS FÖR MDS (Score value)

Prognostisk variabel	0	0.5	1	1.5	2
BM blaster (%)	<5	5-10	-	11-20	21-30
Karyotyp*	Gynnsam	Intermediär	Ogynnsam		
Antal cytopenier**		0/1	2/3		

* **Gynnsam**: normal, -Y, del(5q), del(20q), **Intermediär**: andra aberrationer, **Ogynnsam**: komplex (≥ 3 aberrationer) eller kromosom 7-aberrationer.

** **Med signifikant cytopeni** avses hemoglobin <100 g/l, neutrofiler $<1,8 \times 10^9$ /l, trombocyter $<100 \times 10^9$ /l.

IPSS riskgrupper: Low = score 0; Intermediate-1 = score 0,5-1,0; Intermediate-2 = score 1,5-2,0; High = score $\geq 2,5$

IPSS = international prognostic scoring system

Den morfologiska diagnostiken baseras på förekomst av myeloblaster och ringsideroblaster i benmärgen, fynd av dysplasi i de olika cellinjerna och i vissa fall förekomst av monocytter i blodet.

Modern diagnostik av MDS enligt WHO innefattar alltid en kromosomanalys, som är nödvändig för den prognostiska bedömningen och som ibland ger underlag för specifik behandling. Närmare beskrivning av diagnostiska processer och olika behandlingar går att finna i det nordiska vårdprogrammet för MDS (www.nordicmds.org).

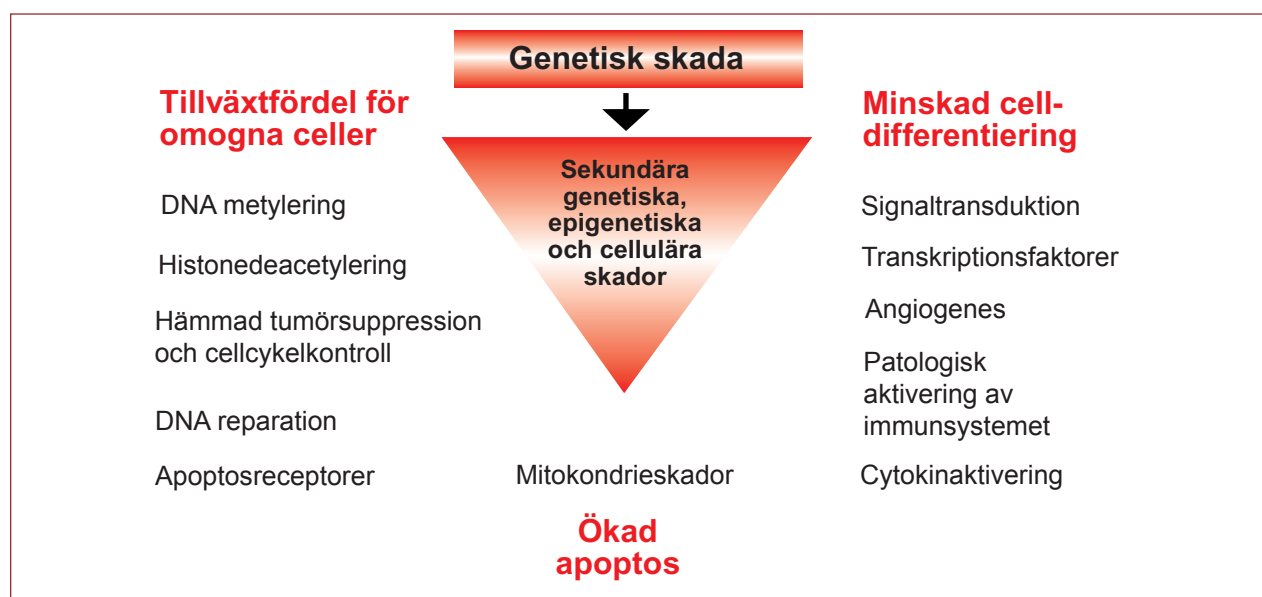
PROGNOS OCH PATOGENES

Patienter med MDS skall prognosbedömas vid diagnos med hjälp av IPSS-systemet (international prognostic scoring system, se tabell). Detta grundar sig på



"Patienter med MDS hittar information på nätet och ställer ökade krav på sjukvården - det händer mycket inom området."

TÄNKBARA PATOGENETISKA MEKANISMER VID MYELOYDYSPLASTISKT SYNDROM



graden av cytopeni, andel blaster i benmärgen och cytogenetik, och har visat sig vara till stor nytta i klinisk praxis.

Patienter med låg och intermediär-1-risk enligt IPSS brukar kallas "låg-risk MDS" och de behandlas vanligen i syfte att förbättra blodvärden och livskvalitet. Patienter med hög och intermediär-2-risk brukar benämnas "högrisk MDS" och är ofta fall för någon form av cytotatikabehandling och stamcellstransplantation, om åldern medger detta.

MDS är inte en homogen sjukdom utan en sjukdomsgrupp som kännetecknas av ineffektiv blodbildning, patologisk benmärg och ofta en successiv tillväxt av myeloblaster i benmärgen. Olika sjukdomsmekanismer är inblandade vid olika former av MDS, vilket framgår av bilden. Det innebär i sin tur att det finns många olika behandlingsalternativ.

Den genetiska skadan initieras i benmärgens stamceller och påverkar oftast samtliga myeloida cellinjer, även om anemi är det vanligaste och mest uttalade symtomet. Den ineffektiva hematopoiesen orsakas av ökad programmerad celledöd (apoptos) i benmärgens progenitorer, vilken i sin tur kan bero på defekt mitokondriefunktion, stort samspel mellan pro- och anti-apoptotiska cellfunktioner och T-cellsmedierad benmärgshämning.

MDS är en klonal sjukdom där man i cirka 50 procent av fallen finner typiska kromosomaberrationer. I samband med progress av MDS mot AML ses ofta

nya genetiska skador och epigenetiska förändringar, till exempel ökad DNA-metylering.

TRANSFUSIONSBEHANDLING

Nittio procent av patienter med MDS utvecklar symtomgivande anemi någon gång under sjukdomsförloppet, och många av dessa behöver blodtransfusioner regelbundet. Det är mycket viktigt att transfusionerna styrs efter patientens behov och inte efter Hb-nivån. Det finns patienter som transfunderas varje till varannan vecka under många år och ibland under flera decennier.

De tvingas avstå från längre utlandsresor, långa semesterseglingar och aktiviteter som kräver fysisk ork. "Kopplet är kort" är en inte ovanlig kommentar. Dessa patienter utvecklar också järnöverskott till följd av transfusionerna. För patienter med lång förväntad överlevnad kommer detta järnöverskott förr eller senare att utgöra ett problem och man skall då överväga behandling med järnkellerande läkemedel.

I dag finns det två preparat som är registrerade för denna indikation: det gamla desferrioxamin, vilket ges subkutan eller intravenöst i en Port-a-cath, och det nya orala deferasiro, vilket registrerades för ett knappt år sedan.

BEHANDLING MED TILLVÄXTFAKTOR

Nordiska MDS-gruppen har sedan 1990 studerat effekterna av erytropoietin (EPO) ensamt eller i kombination med

granulocyt-CSF vid lågrisk MDS. Dessa studier visar att cirka 40 procent av patienterna får sitt transfusionsbehov upphävt, normala eller nästan normala hemoglobinnivåer och får sin livskvalitet förbättrad av behandlingen. Effekten varar i medeltal två år, och vissa fall upp till tio år.

Det går numera att välja ut patienter som har stor respektive mycket liten chans att svara på behandlingen vilket förbättrar det medicinska beslutsfattandet. EPO-behandling har ju varit i blås-väder under det senaste året eftersom ett antal randomiserade studier visade att patienter med solida tumörer som behandlades med EPO hade sämre överlevnad.

Det finns inga randomiserade studier vid MDS, men vi har i kohortstudier visat att EPO plus G-CSF inte innebär någon ökad risk för leukemitransformation. I en preliminärt rapporterad studie där vi jämför behandlade och obehandlade kohorter av patienter har vi dessutom visat att behandlingen är förenad med en signifikant överlevnadsfördel ($p < 0,001$). Sammanfattningsvis rekommenderar de flesta nationella och internationella vårdprogram i dag EPO som förstahandsbehandling av anemi vid lågrisk MDS.

CYTOSTATIKA/TRANSPLANTATION

Allogen stamcellstransplantation är i dag den enda botande behandlingen vid MDS och kan erbjudas patienter upp till

ERBITUX® 5mg/ml

Blocks EGFR – opens new options

CETUXIMAB

NY
formulering

Koncentrerad bekvämlighet

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



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

Merck Serono Oncology | *Targeting Cancer for Better Lives*

Erbixux®

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

För övrig information se www.fass.se

*Steril NaCl 0.9%, Data on file

S.CET.07.05.01

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

MERCK
SERONO

cirka 60 års ålder, beroende på allmän-tillstånd. Transplantation med reducerad konditionering kan ges till något äldre patienter.

Patienter med MDS har ofta en relativt hög komplikationsgrad efter transplantation och dessutom en hög risk för återfall i sjukdomen. Delvis beror detta på att MDS-patienter ofta kommer till transplantation sent i förloppet och det är därför viktigt att bedöma yngre patienter i ett ganska tidigt skede av sjukdomen.

Sammantaget kan stamcellstransplantation antas "bota" cirka hälften av de patienter som transplanteras. Cytostatikabehandling av liknande typ som ges till akut leukemi kan leda till komplett remission hos knappt hälften av patienterna med högrisk MDS men är i princip aldrig botande. Det finns ett stort behov av att utveckla behandlingar som förlänger remission efter cytostatika och som kan stabilisera den kroniska lugnare fasen av sjukdomen.

NYA LOVANDE LÄKEMEDEL

5q-syndrom är en speciell form av MDS som vanligen drabbar äldre individer och som leder till grav blodbrist, men relativt sällan till leukemiutveckling. Sjukdomen kännetecknas genetiskt av att det finns en deletion på den långa armen av den ena kromosom nummer 5. Det saknade segmentet (5q31) innehåller cirka 40 gener, men det är ännu inte känt vilka av dessa "genförluster" som ger upphov till sjukdomsbilden.

Patienter med 5q-syndrom har nyligen visat sig reagera mycket gynnsamt på lenalidomid, en immunmodulerande substans och talidomidanalog. Behandling med lenalidomid leder till normala blodvärden hos två tredjedelar av patienter med 5q-syndrom och till cytogenetisk remission i nästan hälften av fallen. Studier pågår för att utvärdera effekterna på längre sikt.

Lenalidomid är registrerat för 5q-syndrom i USA, och går att få på licens i Sverige. Inom Nordiska MDS-gruppen pågår en studie på patienter med högrisk MDS och akut leukemi som uppvisar samma typ av förändring på kromosom 5. Syftet är att undersöka om dro-

gen kan bli ett tillskott till cytostatika och stamcellstransplantation.

Lenalidomid har också studerats som behandling av anemi vid andra former av MDS, och har här en viss, men inte alls lika uttalad effekt. Mycket återstår att undersöka beträffande verkningsmekanismerna för detta läkemedel. Det är inte ett preparat som är helt enkelt att använda, och i publicerade studier finns behandlingsrelaterade dödsfall rapporterade.

Det är dock helt klart ett mycket lovande tillskott i behandlingsarsenalen, och det första genetiskt riktade läkemedlet vid MDS.

Två andra nytillskott för patienter med MDS är azacytidin och decitabin, två cytostatika med DNA-hypometylerande effekt. Båda preparaten ger klar förbättring av blodvärden och benmärgsbild hos 40-50 procent av patienterna med högrisk MDS, men relativt få kompletta remissioner. Den patogenetiska rationalen bakom dessa behandlingssvar tros vara att högrisk MDS - liksom många andra hematologiska tumörer - har gener inblandade i tumorsuppression och cellcykelkontroll, som är avstängda genom så kallad hypermetylering. Genom att ge hypometylerande behandling kan dessa gener återuttryckas och fungera.

Båda dessa läkemedel är registrerade i USA, baserat på att två relativt små randomiserade studier visade att MDS-patienter som behandlats hade längre tid till död eller leukemiutveckling än obehandlade patienter. Azacytidin har nyligen utvärderats i en stor randomiserad studie, framför allt i Europa, vilken skall rapportas i december 2007.

Preliminära data visar att azacytidin jämfört med standardbehandling (understödjande vård, lågdos ara-C, eller induktionsbehandling) signifikant förlänger överlevnaden hos patienter med MDS och AML med mindre än 30 procent blaster i benmärgen ($p < 0,001$).

Eftersom azacytidin är en rent poliklinisk behandling med överlag milda biverkningar kan detta innebära förändringar av behandlingsstrategin för MDS i framtiden. Decitabin, som i nuläget inte går att få tag på i Sverige, utvärde-

ras också i en randomiserad europeisk studie som väntas vara klar för utvärdering under våren 2008.

Flera preparat med potential att höja trombocytnivåerna hos patienter med MDS är också under klinisk prövning i Sverige. Dessa är framtagna ur de trombopoetiska tillväxtfaktorer som klonades i mitten på 90-talet, men som aldrig gick att utveckla till läkemedel. Därtill kan vi förvänta oss en rad nya epigenetiskt aktiva substanser i kliniska prövningar, och även andra biologiskt riktade behandlingar.

SVERIGE OCH INTERNATIONELLT

Varje region i Sverige har en eller två regionala koordinatörer som är medlemmar i Nordiska MDS-gruppen och som deltar i alla möten och kliniska studier. Detta borgar för att ny kunskap om MDS sprids i landet. Nordiska MDS-gruppen ordnade i samarbete med MDS Foundation också en "Patient Forum Day" i Stockholm i september 2006, en aktivitet som kommer att upprepas i södra Sverige under 2008. Onkologiskt centrum startar under 2007-2008 nationella register för samtliga hematologiska maligniteter, däribland MDS.

Även internationellt sker en stark utveckling inom MDS-fältet. En viktig plattform är MDS Foundation, en internationell organisation med huvudsäte i USA. MDS Foundation är engagerad både i forskning och i patientarbete (www.mds-foundation.org). I Europa är MDS-forskningen organiserad i nationella och regionala grupper, som den nordiska, men också i MDS-nätverket inom det EU-stödda projektet LeukemiaNet

SAMMANFATTNING

Patienter med MDS har fått ökade möjligheter till bättre livskvalitet och längre liv under de senaste 10-15 åren. Det är dock fortfarande en allvarlig sjukdom med allvarliga symtom och kort överlevnad för en del patientgrupper. Den ökade kunskapen om patogenes vid sjukdomen ger ett gott hopp om att utveckling kommer att fortsätta att gå framåt.

EVA HELLSTRÖM-LINDBERG, DOCENT, ÖVERLÄKARE, INSTITUTIONEN FÖR MEDICIN, KAROLINSKA INSTITUTET, HUDDINGE



... forskning

Dämpad inflammation gör

"Sammanfattningsvis har vi påvisat att flera specifika hämmare sänker tumörers interstitiella vätsketryck och att en sådan sänkning förbättrar effektiviteten av kemoterapi i experimentella karcinom. "



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

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

Ge henne effektivt skydd direkt!

Arimidex® – effektiv adjuvant behandling direkt.

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

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

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

Arimidex® tolereras väl.

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

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

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

Arimidex®
anastrozol
Minska risken för återfall



kemoterapi effektivare

En farmakologisk dämpning av tumörinflammation i kombination med kemoterapi kan förbättra behandling av spridd cancer. Det visar forskning som bland annat gjorts vid Uppsala biomedicinska centrum (BMC). Man har påvisat att flera specifika hämmare sänker det interstitiella vätskestrycket och att en sådan sänkning förbättrar effektiviteten av kemoterapi i experimentella karcinom. Resultaten presenteras här av professor **Kristofer Rubin**, professor **Åke Oldberg** och docent **Nils-Erik Heldin**.

Ett antal översiktsartiklar i *Nature* (Vol. 442, 17 augusti 2006) framhöll att de enorma framsteg som gjorts för att förstå bakomliggande genetiska förändringar vid malignisering av celler inte motsvaras av förbättrade resultat för behandling av disseminerad cancer. Senare tidens rön om cancerstamceller och deras spridning ger fog för en tveksamhet huruvida det alls är möjligt att radikalt bota en fullt utvecklad och spridd cancersjukdom.

Vid spridd sjukdom är det troligt att invasiva cancerstamceller hunnit populera multipla nischer i kroppen, från vilka de kan ge upphov till dottersvulster som i sin tur kan sprida sjukdomen till nya lokalisationer. Ett strategiskt mål för behandling av spridd sjukdom måste kanske inskränkas till att begränsa växt och utveckling av dottersvulster och att göra sjukdomen stabil men kronisk.

Dessa insikter har sannolikt bidragit till den påtagliga ökning av intresset för de mekanismer som styr den integrerade tumörens patofysiologi. Man eftersträvar

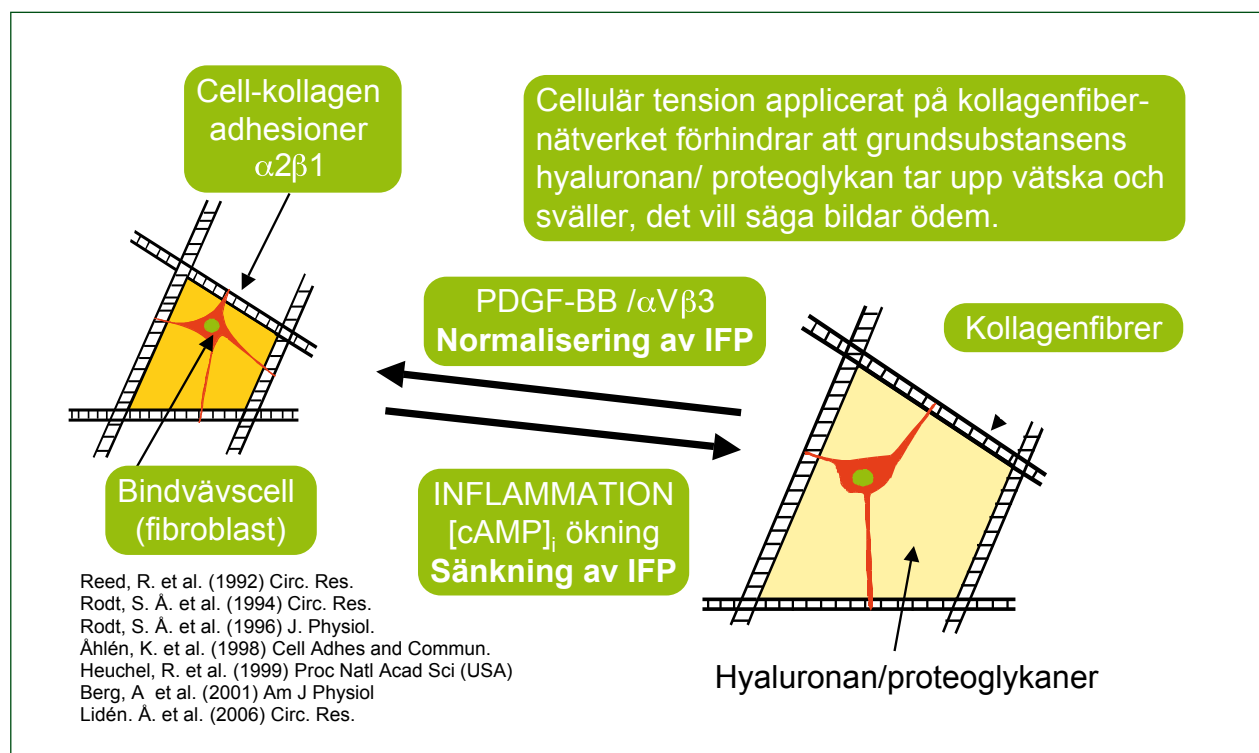
möjligheter att specifikt kunna normalisera patofysiologiska förhållanden i tumören. Experimentella data antyder att en sådan normalisering kan medföra ett ökat upptag av cytostatika i tumören, att de maligna cellernas invasivitet begränsas och att utvecklingen mot mer aggressiva fenotyper bland de maligna cellerna kan dämpas.

BINDVÄV KONTROLLERAR TRANSPORT

Alla kroppens perifera blodkärl är inbäddade i en lucker interstitiell bindväv som består av en extracellulär matrix (ECM) och olika typer av celler. De senare är dels mesenkymala bindvävsceller, dels infiltrerade benmärgs-deriverade celler såsom vävnadsmakrofager och mastceller. I den luckra bindväven byggs ECM huvudsakligen upp av kollagenfibrer som löper i en grundsubstans som består av polysackariden hyaluronan och proteoglykaner.

Grundsubstansen är vid homeostas underhydrerad, det vill säga den strävar efter att ta upp mer vatten än vad den tillåts göra. Den vattenupptagande egen-

KONTRAKTION AV KOLLAGENGELER IN VIVO



Figur 1. Sammanfattning av en modell för hur de bindvävsceller i den luckra interstitiella bindväv som omger perifera blodkärl kan pressa ut eller dra in vätska i vävnaden genom modulerad kontraktion.

skapen kan hänföras till hyaluronan och proteoglykaner.

Forskargruppen vid Uppsala biomedicinska centrum, BMC, har tillsammans med professor Rolf Reed och medarbetare vid Bergens universitet i Norge påvisat att bindvävsceller aktivt kontrollerar transporten av vätska och salter mellan blodkärl och omgivande vävnad genom att bindvävscellerna utövar en kontraktile kraft på kollagenfibrerna och komprimerar kollagenfibrer-nätverket så att grundsubstansen förhindras att svälla.

Vid inflammation relaxeras bindvävscellerna, de släpper sina kontakter med kollagenfibrerna, kontakter som medieras av celladhesionsreceptorn integrin $\alpha 2 \beta 1$. Denna relaxering tillåter ödem-bildning och kan påvisas i vävnad genom att det interstitiella vätsketrycket sjunker (IFP; interstitial fluid pressure). Platelet-derived growth factor (PDGF) och insulin normaliserar ett av inflammatoriska reaktioner sänkt IFP i en process som är beroende av integrinet $\alpha V \beta 3$. Figur 1 ger en schematisk illustration av modellen. För en mer fullständig diskussion hänvisas till de i figuren angivna originalarbetena.

"Det är intressant att notera att inflammation i karcinom kan vara en huvudfaktor som skapar en tät och delvis icke-permeabel ECM med en låg hydraulisk konduktivitet i stromat."

Vid inflammatorisk reaktion ökas också den lokala utsöndringen av vascular endothelial growth factor (VEGF) som stimulerar angiogenes. Denna faktor renframställdes först som vascular permeability factor (VPF), en faktor som ökar endotelcellsbarriärens genomsläpplighet av plasmaproteiner. Normalt är kärlen permeabla för vatten och salter. VEGF/VPF-stimulering vid inflammation ökar kärlens plasmaproteinläckage som leder till ödem om den luckra bindväven tillåts svälla. Sammanfattningsvis reglerar den luckra interstitiella bindväv som omger blodkärl vätsketransporten över kärlväggen och möjliggör att ödem uppstår i vävnaden.

Maligna celler samverkar med omgivande icke-transformerande celler vid bildandet av det för tumörens tillväxt nödvändiga stromat. Stromat härbärgerar tumörens blodkärl och en intersti-

tiell bindväv. I karcinom är dels blodkärlen, dels den omgivande bindväven patologiskt förändrade jämfört med normal vävnad, både vad gäller struktur och funktion. I figur 2 ges en översiktlig bild av dessa förhållanden. De abnorma kärlen läcker protein (röda prickar i figuren) och uppvisar en ökad täthet (mängd kärl/ytenhet), men har en dysfunktionell organisation med ett varierande och kaotiskt blodflöde.

Vidare är den luckra bindväven ofta fibrotisk med tjocka och rikligt förekommande kollagenfibrer. Slutligen är stromat infiltrerat av benmärgs-deriverade celler, särskilt makrofager (blåliga celler i figur 2). Karcinomens stroma företeer många likheter med inflammatorisk vävnad och graden av inflammatorisk reaktion korrelerar med dålig prognos för flertalet typer av solid cancer.

Nyhet!
Nu även godkänt
för behandling av
Pankreascancer.

I kampen mot lungcancer
och pankreascancer.

 **Tarceva**[®]
erlotinib

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

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

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

Kopplingen mellan inflammation och cancer beskrevs redan 1863 av Rudolf Virchow som framhöll att karcinom ofta uppstår i områden med kronisk inflammation. Harold Dvorak på Harvard Medical School, Boston, USA, beskrev karcinom som "sår som aldrig läker" i en ofta citerad artikel². I både experimentella och kliniska karcinom uppmäts ett påtagligt förhöjt IFP³. Förutom ett förhöjt IFP och abnorma och dysfunktionella blodkärl utmärks karcinomets stroma av hypoxi och ett lågt pH.

HÄMMARE ÖKAR UPPTAG I TUMÖR

Ett förhöjt IFP reflekterar eller utgör självt en barriär för upptag av lågmolekylära substanser från blodbanan in i tumören och försämrar därmed behandlingsresultaten. För att analysera regleringen av IFP i karcinom utgick vi från våra tidigare data kring reglering av IFP i normal dermis; Vi har funnit att PDGF-BB normaliserar ett av inflam-

mation sänkt IFP och att prostaglandin E1 (PGE1) sänker IFP och ger ödem, sannolikt genom att höja den intracellulära koncentrationen av cAMP i bindvävsceller.

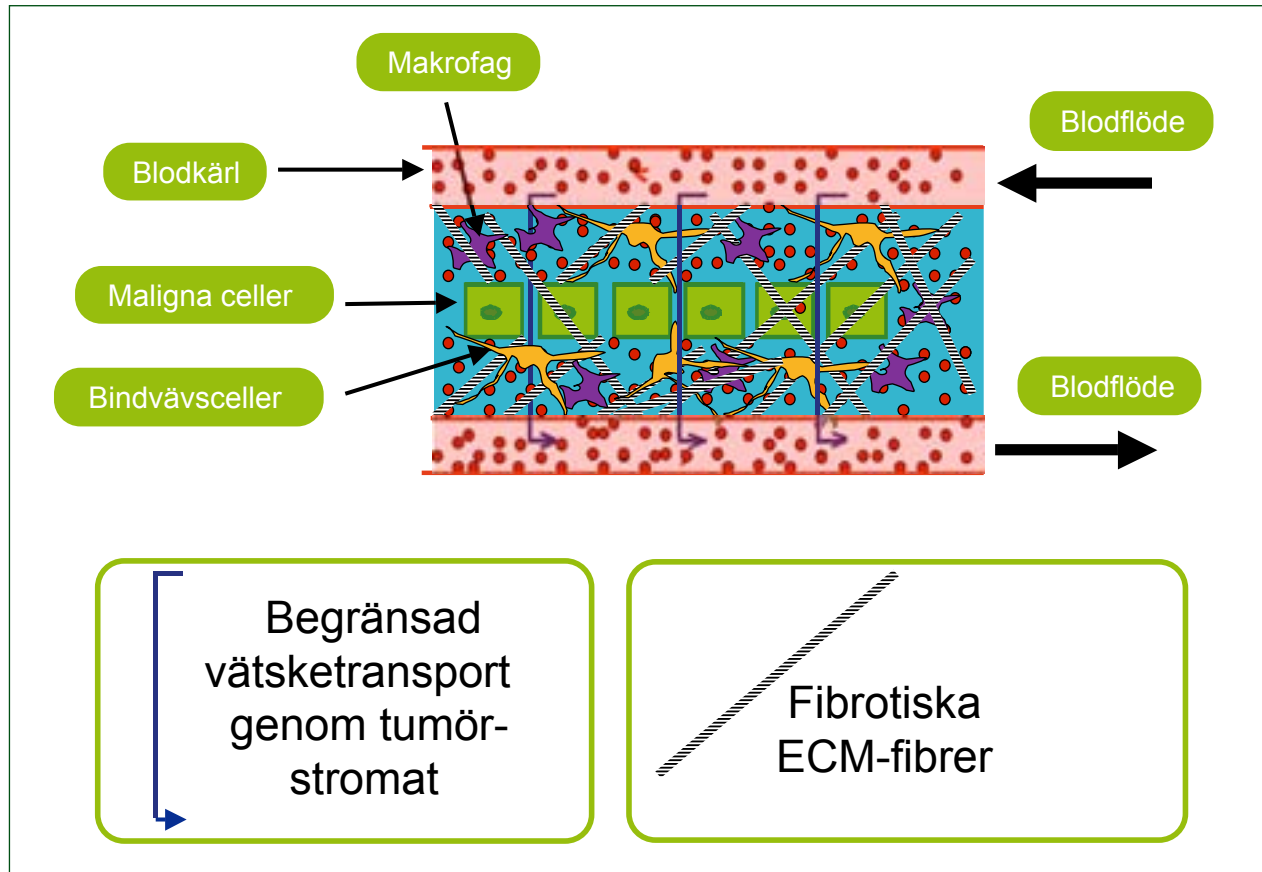
I ett samarbete med professor Carl-Henrik Heldin, professor Arne Östman och dr. Kristian Pietras, samtliga då verksamma på Ludwiginstitutet för cancerforskning i Uppsala, och med professor Mats Sjöquist, BMC, Uppsala, kunde vi visa att ett specifikt hämmare av PDGF-BB (PDGF-B aptamer) och en selektiv hämmare av PDGF-receptorer (imatinib mesylat/Gleevec) sänker IFP i experimentella karcinom, ökar upptaget av lågmolekylära komponenter in i tumören (bland annat mätt med mikrodialys) och ökar effektiviteten av kemoterapi.

Mekanismen för IFP-sänkning efter PDGF-hämning, en process som kräver dagar, är inte helt klar men kan innefatta att bindvävscellerna minskar sin kontraktion och därmed tillåter bindvä-

ven att ta upp vatten och svälla (se diskussion kring figur 1 ovan). I andra studier fann vi att infusion av PGE1 omkring de experimentella karcinomen snabbt sänkte IFP (inom minuter), men effekten var övergående. En trefaldig ökning av den tumörhämmande effekten observerades om 5-fluoruracil (5-FU) gavs när IFP var sänkt eller på väg att sänkas. Gavs 5-FU utanför detta "tidsfönster" sågs ingen ökning av effekten. En trolig mekanism för denna effekt är att PGE1 orsakar ett snabbt insättande ödem i tumören. När vätska sugas in från blodbanan dras också i plasman lösta substanser in i karcinomvävnaden⁴.

Ytterligare studier har visat att specifik hämning av TGF- β 1 och - β 3 (transforming growth factor) sänker IFP märkbart efter cirka fem dagar. Hämmaren förbättrar den tumörhämmande effekten av doxorubicin i experimentellt humant anaplastiskt tyroideakarcinom⁵. Mekanismen här är sannolikt komplex, hämning av TGF- β 1 och - β 3 resulterar i ett

KARCINOMSTROMATS KARAKTÄRISTIKA



Figur 2. Maligna celler samverkar med omgivande friska celler när det bildar det nödvändiga stromat. Stromat härbärgerar tumörens blodkärl och en interstitiell bindväv.

NY BEHANDLINGSMÖJLIGHET VID NJURCANCER OCH GIST

M-PRO-07-SUT-017-JSS



NYA EUROPEISKA RIKTLINJER FÖR NJURCANCERBEHANDLING

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

Riktlinjer enligt European Association of Urology 2007.

NYHET **SUTENT**[®] kapsel
sunitinibmalat

UPPTÄCK MÖJLIGHETERNA

Metastaserad njurcellscancer (mRCC): "SUTENT är indicerat för behandling av avancerad och/eller metastaserad njurcellscancer (mRCC)". Gastrointestinal stromacellstumör (GIST): "SUTENT är indicerat för behandling av ej resektabel och/eller metastaserad malign gastrointestinal stromacellstumör (GIST) efter terapivikt med imatinibmesylat på grund av resistens eller intolerans".
Förpackningar: kapslar 12,5mg 30 st, 25 mg 30 st, 50 mg 30 st. Pfizer AB. Tel 08-550 520 00. www.pfizer.se



FARMAKOLOGISKA SUBSTANSER SOM SÄNKER IFG IN VIVO

- Specifikt anti-humant VEGF IgG [ex. Avastin (bevacizumab)] (Lee C. et al., 2000; Salnikov et al., 2006)
- Prostaglandin E₁ (Rubin et al., 2000)
- PDGF/PDGF-receptorhämmare [ex. Gleevec (imatinib mesylate)] (Pietras K. et al., 2001)
- En specifik hämmare av TGF-β1 och -β3 (Lammerts E. et al., 2002)
- En specifik hämmare av Interleukin-1 [Kineret] (Salnikov et al., 2005)

Figur 3. Substanser som sänker det interstitiella vätsketrycket IFG i experimentella karcinom. Bland dessa finns även substanser som är registrerade läkemedel, men mot andra diagnoser.

minskat uttryck av gener som är associerade med inflammation, en minskning av kärlläckage och en förändrad ECM-struktur⁶.

Liknande resultat har erhållits genom flera dagars behandling med rekombinant IL-1-receptorantagonist eller anti-VEGF IgG (bevacizumab/Avastin). Dessa hämmare dels sänker IFP, dels minskar graden av inflammation i experimentellt karcinom⁷.

Sammanfattningsvis har vi påvisat att flera specifika hämmare sänker IFP (figur 3) och att en sådan sänkning förbättrar effektiviteten av kemoterapi i experimentella karcinom. Mekanismer för detta synes innefatta en dämpad inflammation, minskad kontraktilitet hos tumörfibroblaster och/eller minskat läckage av plasmaproteiner från tumörens blodkärl.

NORMALISERAD VÄVNAD HJÄLPER

Rakesh Jain och medarbetare på Harvard Medical School, Boston, USA, har lanserat begreppet "vaskulär normalisering"⁽¹⁾. Enligt detta postulat beror effekten av bevacizumab/Avastin i de kli-

"Kopplingen mellan inflammation och cancer beskrevs redan 1863 av Rudolf Virchow som framhöll att karcinom ofta uppstår i områden med kronisk inflammation."

niskt använda doserna i första hand inte på anti-angiogenetiska effekter, utan snarare på att "normaliserade" tumörblodkärl tillåter en bättre transport av kemoterapi in i tumören. Våra egna fynd antyder att den icke-vaskulära komponenten av stromat också kan normaliseras, och att detta leder till förbättrat upptag av kemoterapi in i tumören (figur 4).

Det är intressant att notera att inflammation i karcinom kan vara en huvudfaktor som skapar en tät och delvis icke-permeabel ECM med en låg hydraulisk konduktivitet i stromat. Nyligen gjorda studier i experimentell cancer visar också att benmärgs-deriverade celler som kan initiera en inflammationsliknande reaktion är väsentliga för formerandet av pre-metastatiska nischer,

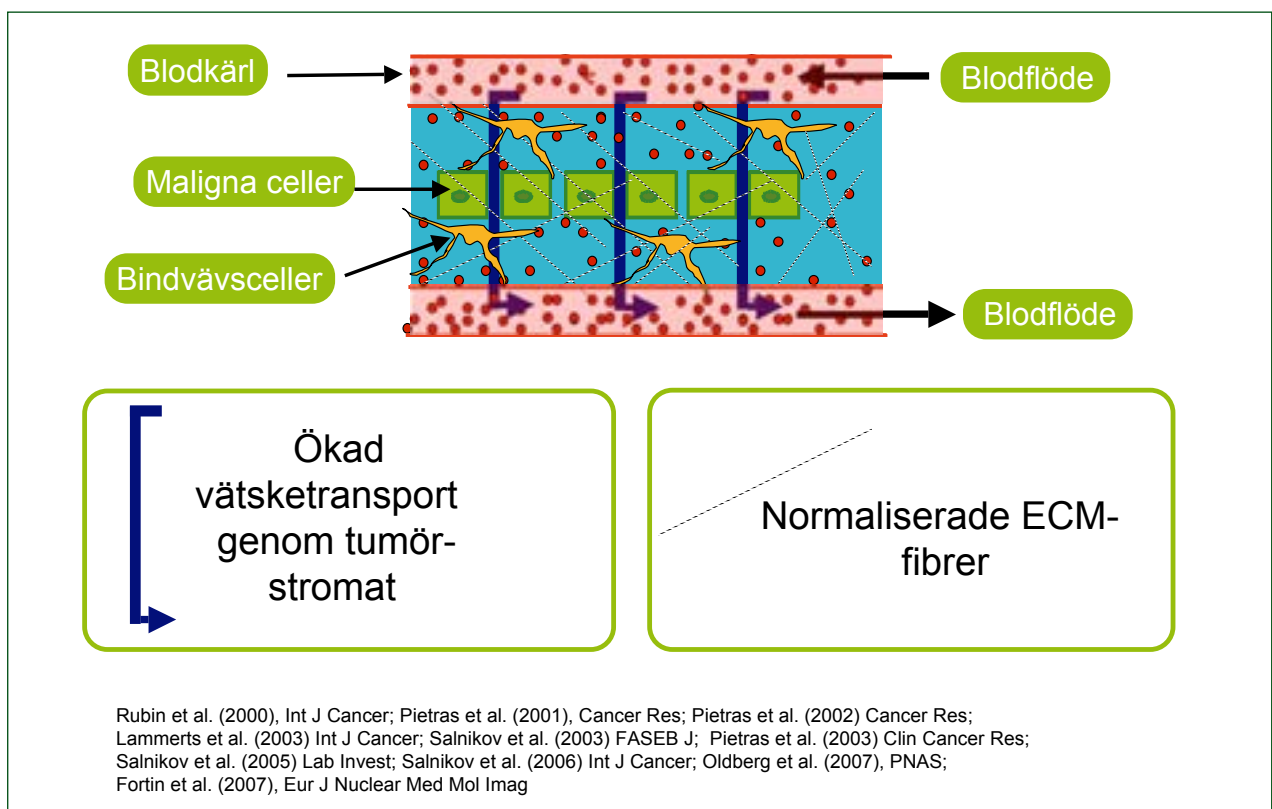
som tillåter etablerandet och tillväxt av metastaser⁸. Slutligen har den sannolikt ospecifika inflammationen i tumörer föreslagits ha en hämmande inverkan på specifik T-lymfocytberoende immunitet mot de maligna cellerna.

De experimentella fynden antyder således att farmakologisk dämpning av inflammation i vissa typer av karcinom kan vara värdefull för att förbättra behandling av spridd cancer och då i kombination med kemoterapi. Fortsatt forskning behövs för att påvisa generaliserbarheten i uppnådda resultat. Vidare behövs en anti-inflammatorisk långtidsbehandling som dämpar (ospecifik) tumörinflammation utan att ge en alltför uttalad infektionskänslighet.

Referenser

1. Jain, R. K. (2005) Science 307(5706), 58-62
2. Dvorak, H. F. (1986) N Engl J Med 315(26), 1650-1659
3. Heldin, C. -H., Rubin, K., Pietras, K., and Östman, A. (2004) Nat Rev Cancer 4, 806-813
4. Salnikov, A. V., Iversen, V. V., Koisti, M., Sundberg, C., Johansson, L., Stuhr, L. B., Sjöquist, M., Ahlström, H., Reed, R. K., and Rubin, K. (2003) Faseb J 17, 1756-1758
5. Salnikov, A. V., Roswall, P., Sundberg, C., Gardner, H., Heldin, N. E., and Rubin, K. (2005) Lab Invest 85, 512-521
6. Oldberg, Å., Kalamajski, S., Salnikov, A. V., Stuhr, L., Mörgelin, M., Reed, R. K., Heldin, N. E., and Rubin, K. (2007) Proc Natl Acad Sci USA 104, 13966-13971
7. Salnikov, A. V., Heldin, N. E., Stuhr, L. B., Wiig, H., Gerber, H., Reed, R. K., and Rubin, K. (2006) Int J Cancer 119, 2795-2802
8. Kaplan, R. N., Riba, R. D., Zacharoulis, S., Bramley, A. H., Vincent, L., Costa, C., MacDonald, D. D., Jin, D. K., Shido, K., Kerns, S. A., Zhu, Z., Hicklin, D., Wu, Y., Port, J. L., Altorki, N., Port, E. R., Ruggero, D., Shmelkov, S. V., Jensen, K. K., Rafii, S., and Lyden, D. (2005) Nature 438, 820-827

ETT NORMALISERAT KARCINOMSTROMA



Figur 4. Normaliserade tumörblodkäril tillåter en bättre transport av kemoterapi in i tumören.

KRISTOFER RUBIN, INSTITUTIONEN FÖR MEDICINSK BIOKEMI OCH MIKROBIOLOGI, UPPSALA UNIVERSITET



ÅKE OLDBERG, INSTITUTIONEN FÖR EXPERIMENTELL MEDICINSK VETENSKAP, LUNDS UNIVERSITET



NILS-ERIK HELDIN, INSTITUTIONEN FÖR GENETIK OCH PATOLOGI, RUDBECKLABORATORIET, UPPSALA UNIVERSITET



Tumörbiobanker

BRIST PÅ TUMÖRVÄVNAD FLASKHALS I FORSKNINGEN

Att tumörprover av god kvalitet blir sparade i tillräcklig mängd är av stor betydelse för den enskilde patientens vård men samtidigt en förutsättning för cancerforskningen. Brist på tumörvävnad har blivit en flaskhals i utvecklingen av individuell målriktad cancerterapi. Med förändrade rutiner kan biobankningen bli bättre i det avseendet, skriver **Johan Botling**, patolog på Akademiska sjukhuset i Uppsala.

Individuell målriktad behandling kräver detaljerad kunskap om de molekylära förändringarna i en tumör. Denna information ligger förbörjad i tumörvävnaden som måste kunna göras tillgänglig för ett stort batteri av molekylära undersökningar. Utvecklingen ställer nya krav på alla kliniker som utreder och tar prover på patienterna, och på patologer som förutom en histopatologisk diagnos också behöver kunna leverera en rad prognostiska och behandlingsprediktiva marköranalyser.

Att tumörprover av god kvalitet blir sparade i tillräcklig mängd för molekylära undersökningar är av stor betydelse för den enskilde patientens behandling och en förutsättning för translationell cancerforskning.

FRÅN PROVARKIV TILL BIOBANKER

Tumörbiobanker är speciella eftersom de endast kan uppstå inom sjukvården som ett resultat av utredning och behandling av cancerpatienter. För att ta ett vävnadsprov på en tumör krävs ofta lokalbedövning eller narkos, vägledning via röntgen, endoskopisk undersökning, eller till och med öppen kirurgi. Medicinsk övervakning kan också behövas då det finns risk för komplikationer som blödningar och organskador.

Universitetens cancerforskare som har till uppgift att öka förståelsen om can-

cercellers grundläggande biologi har alltså inte själva möjlighet att kontakta patienter för att be om att få ta ett prov på deras cancer. Här skiljer sig cancerforskningen från annan forskning baserad på mer lättåtkomliga prover som till exempel blod, urin eller saliv. Inom epidemiologisk forskning där man studerar riskfaktorer för uppkomst av sjukdom i befolkningen kan forskare själva kontakta människor för att be om prover, och de biobanker som då uppstår behöver inte vara kopplade till landstingssjukvården.

Den kliniska molekylära cancerforskningen är alltså helt beroende av att tumörprover sparas i sjukvården. Men görs inte detta automatiskt i dag? Jo, i och för sig. Det ingår i patologavdelningarnas uppdrag att långsiktigt spara tumörprover efter att de är analyserade och besvarade. Patienternas diagnoser kan behöva omvärderas och kompletterande undersökningar kan behöva utföras under patientens kommande sjukdomsförlopp i takt med att ny kunskap ger nya terapeutiska möjligheter.

Sparade prover används också för utbildning av läkare och laboratoriepersonal och behövs för kvalitetssäkringsarbete.

Men i patologavdelningarnas uppdrag från landstingshuvudmannen ingår tyvärr inte funktionen att tjäna som bio-

"Förutsättningarna för forskning och utökad diagnostik är alltså sämst för patienter med metastatisk inoperabel sjukdom."

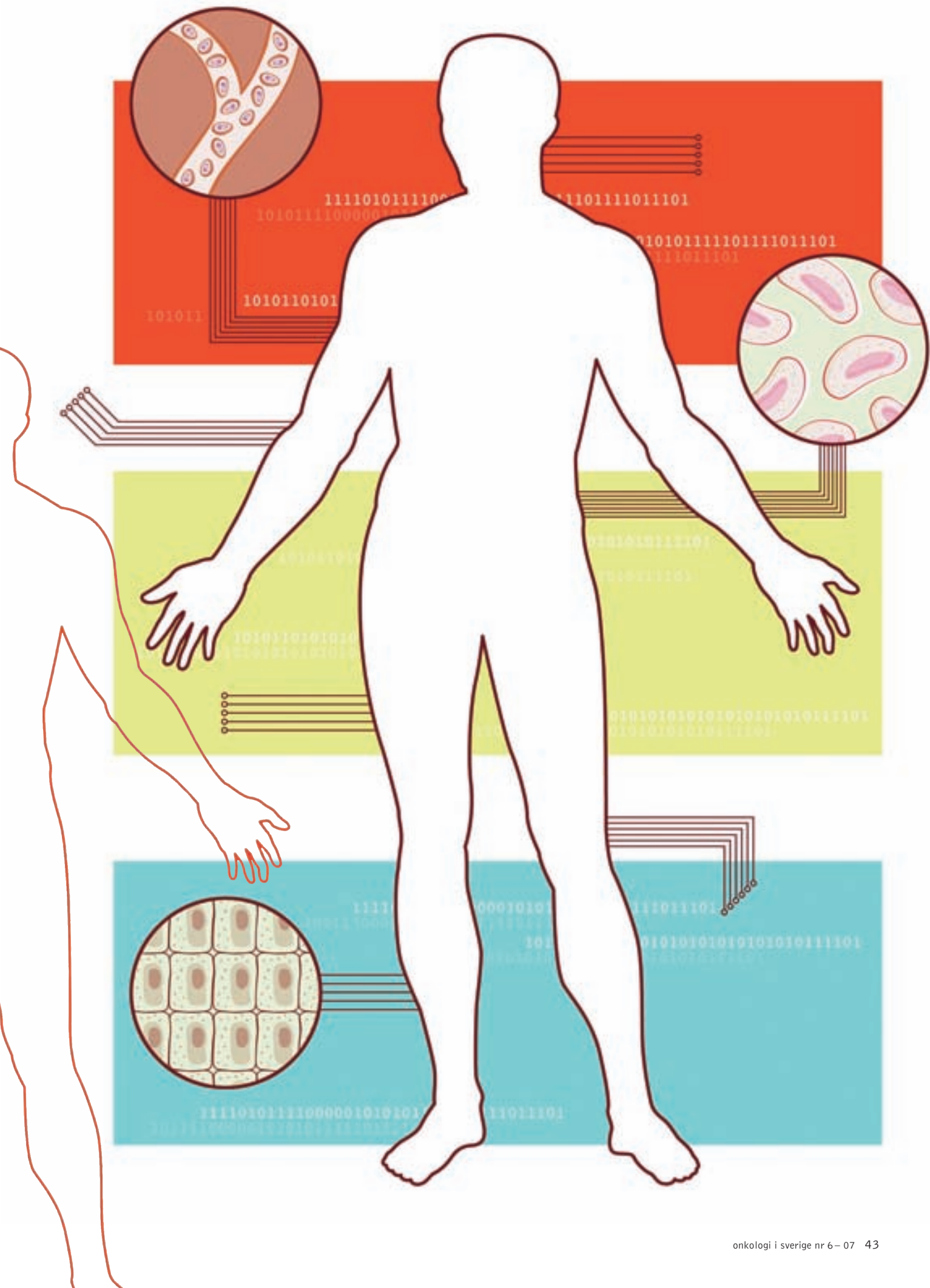




Bild 1a

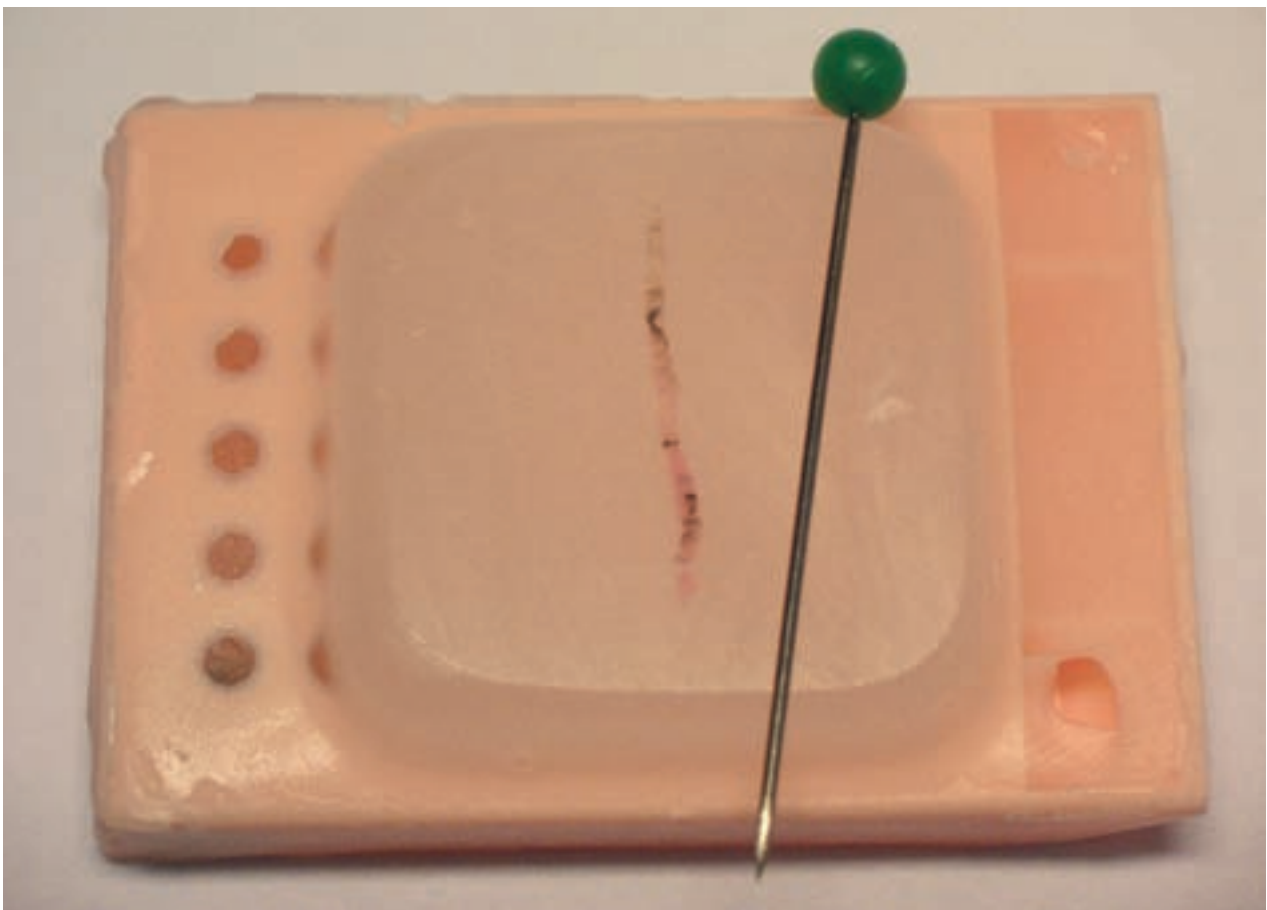


Bild 1b

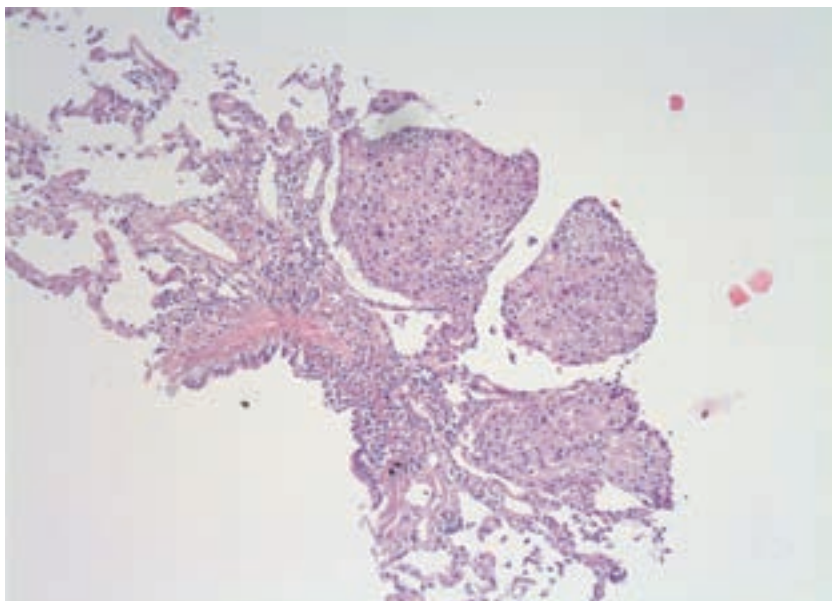


Bild 1c

banker för cancerforskning. Att utveckla patologins provsamlingar från diagnostiska provarkiv till att också fungera som riktiga "biobanker", med organisation och resurser för att medverka i och understödja cancerforskning, är en viktig utmaning för framtiden.

BRIST PÅ TUMÖRVÄVNAD

De vävnadsprover som skickas till ett patologilaboratorium för diagnostik är huvudsakligen av två typer. Den ena kategorin av prover är små biopsier som tas för att utreda om en knöl någonstans i kroppen hos en patient är en cancertumör eller möjligen orsakas av en inflammatorisk eller degenerativ process. En vanlig provtyp är en så kallad mellannålsbiopsi i form av en "vävnadskorv" som är någon centimeter lång och någon millimeter i diameter (bild 1b).

En mellannålsbiopsi kan tas via huden från en bröstförändring eller via ändtarmen från en knöl i prostata. Med hjälp av röntgen och ultraljudsundersökningar kan biopsin också riktas mot förändringar i inre organ som lunga, lever, njure eller pankreas.

En annan vanlig typ av biopsier är vävnadsbitar som knipsas av med en liten tång i samband med endoskopiska undersökningar med fiberoptik. På detta sätt kan prov tas från förändringar i magsäck, tjocktarm, urinvägar eller luftvägar. Gemensamt för både mellannålsbiopsier och tångbiopsier är att de är små och ofta nästan helt förbrukas i den histopatologiska diagnostiken.

Efter att en cancerdiagnos är verifierad via en liten biopsi blir en del tumörer bortopererade. Den andra kategorin tumörprover som inkommer till patologikliniken för diagnostik är således kirurgiska preparat bestående av ett helt organ, eller delar av det, med en tumör.

Bitar från tumören undersöks liksom bitar från omgivande vävnad för att avgöra om tumören är radikalt avlägsnad. Vävnadsbitarna som prepareras är "stora", 1–2 cm (bild 1a), och flera bitar analyseras från varje operationspreparat. En mindre del av vävnaden förbrukas i den diagnostiska processen och resten av materialet sparas för framtida tilläggsundersökningar för den enskilde patientens vård och behandling och för forskning.

Bilderna 1a-1c illustrerar den enorma skillnad som föreligger när det gäller vävnadstillgång mellan opererade och icke-opererade patienter. Denna obalans finns i alla tumörbiobanker och har stor betydelse för vård och forskning. När det gäller till exempel lungcancer har cirka 70 procent av patienterna spridd sjukdom vid diagnostillfället och kan därför inte behandlas med kirurgi.

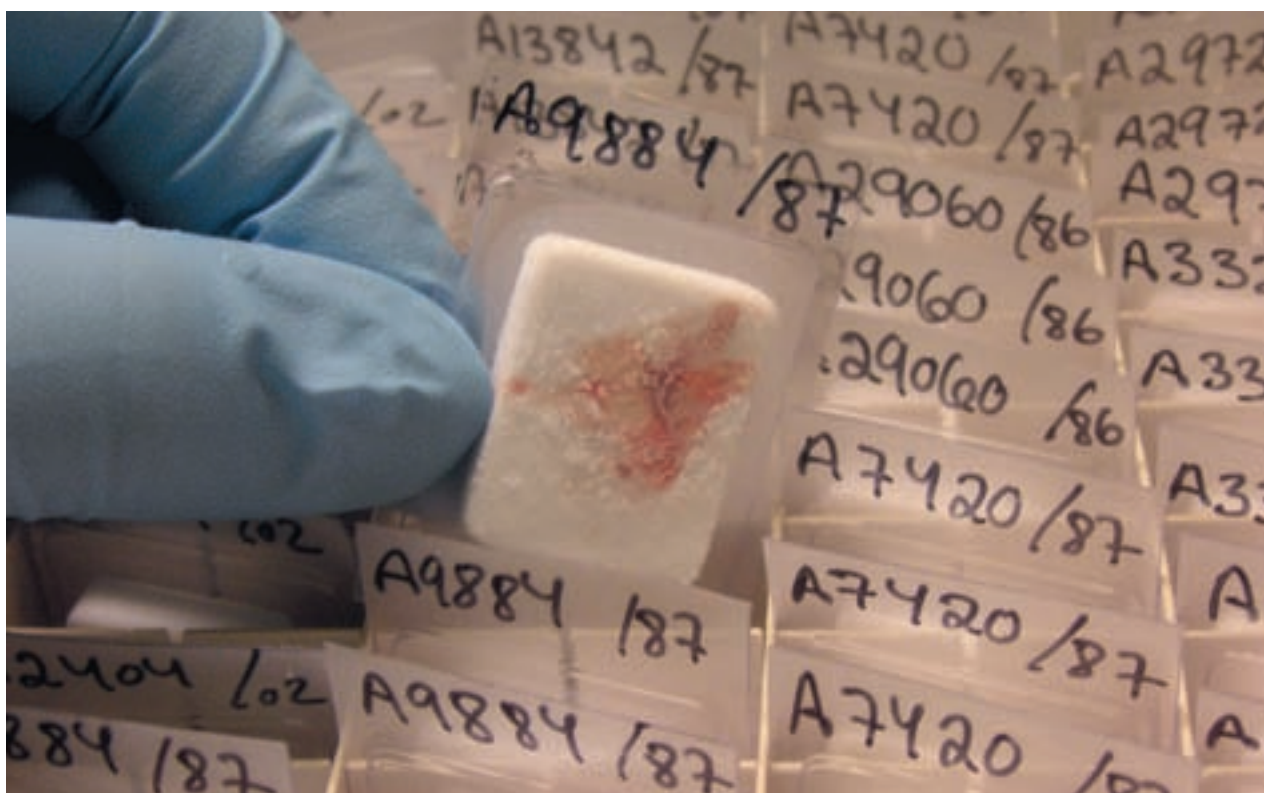
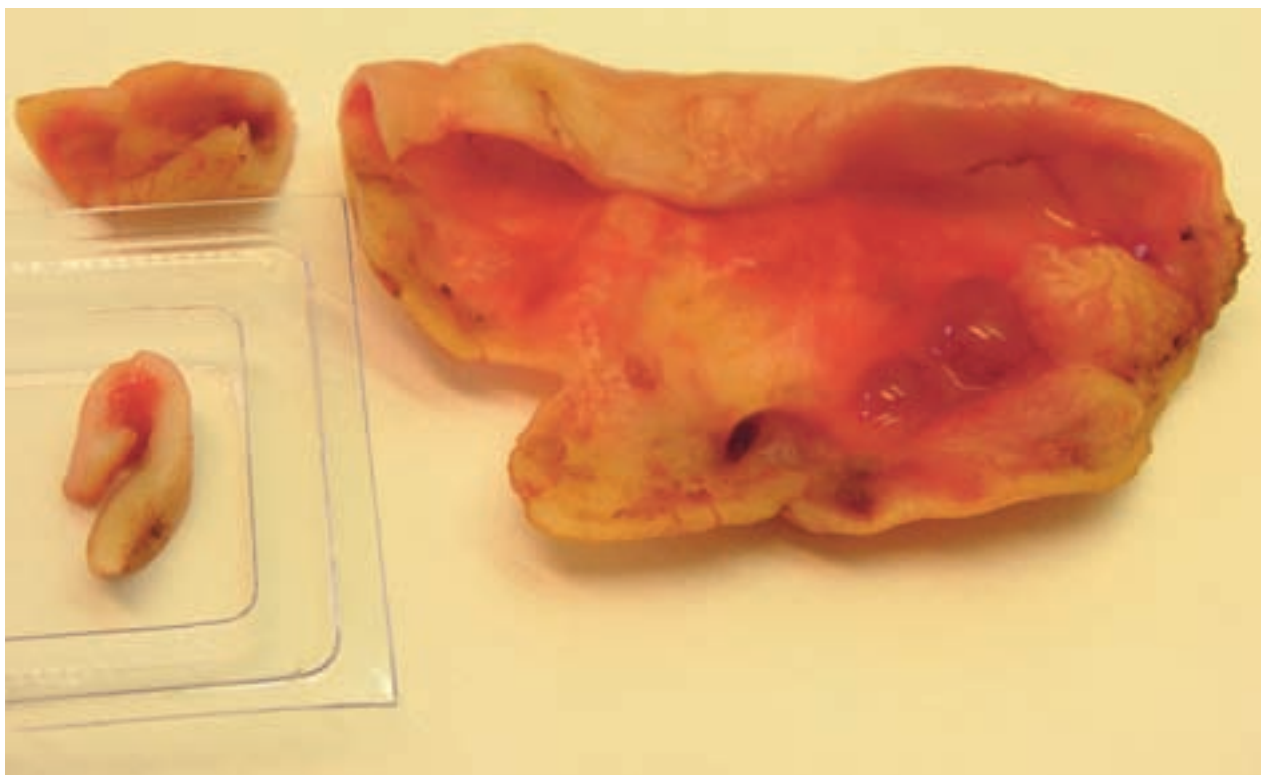
För dessa patienter görs alltså tumörtypningen på en minimal biopsi som den i bild 1b. Biopsin måste räcka till snitt för mikroskopisk undersökning av tumörens histologi (bild 1c) och med vägledning av tumörcellernas utseende och växtsätt görs dessutom ofta fem till tio immunhistokemiska marköranalyser för att verifiera att tumören inte är en metastas från något annat organ.

Bilder 1a-1c. I den gula klossen (a) ses en vävnadsbit tagen från ett operationspreparat. Biten är cirka 15 x 10 x 4 mm och är formalinfixerad och inbäddad i paraffin. I den rosa klossen (b) ses en mellannålsbiopsi behandlad på samma sätt. Denna biopsi är cirka 10 mm lång och 0,8 mm i diameter. Vävnadsvolymen i biopsin är således över hundra gånger mindre än i operationsbiten och därför är möjligheten att göra molekylära diagnostiska analyser och forskning mycket begränsad. Speciellt som tumörcellsinnehållet i en biopsi kan vara mycket litet. Snittet (c) visar att denna lungbiopsi endast innehåller cirka 500–1000 cancerceller liggande i tre öar till höger i bilden.

Efter dessa undersökningar kan biopsin ibland vara förbrukad. Detta är naturligtvis otillfredsställande eftersom möjligheten till ytterligare behandlingsstyrande analyser då är borta. Förekomst av mutationer i receptorn till tillväxtfaktorn EGF (EGFR), amplifiering av EGFR, och mutationer i onkgenen k-ras i lungcancer har i kliniska studier visat sig korrelera till behandlingseffekten av läkemedel som hämmar EGF-signalering.

Bristen på analyserbar tumörvävnad från en stor andel av lungcancerpatienterna gör dock att det kan bli svårt att införa dessa analyser i framtida vårdprogram annat än hos opererade patienter där vävnadstillgången är god. En analog situation kan ses för många andra cancersjukdomar, till exempel prostatacancer och pankreascancer, där utökad tumörtypning kan bli problematisk eftersom många patienter inte opereras och diagnostiken endast baseras på små biopsier.

Läget är bättre när det gäller cancer typer där de flesta patienter opereras, till exempel bröstcancer och tjocktarmscancer. Vävnadstillgången styr också den molekylära kliniska cancerforskningen som nästan helt bedrivs på material från opererade. Det gör att den kunskapsexplosion vi nu ser när det gäller molekylära förändringar i cancerceller till stor del gäller lokaliserad operabel cancersjukdom och denna kunskap är kanske inte giltig för spridd cancersjukdom.



Bilder 2a-2b.. En bortopererad cysta, 5 cm i diameter, har skickats färskt till patologen för diagnostik. Preparatet har klippts upp och en bit av cystväggen läggs i ett plasttråg (a), gjuts in i frysgel, snabbfrysas, och lagras sedan i lågtemperaturfrysar (-80 grader C). Material är nu säkrat för molekylärbiologiska analyser (b). Resten av preparatet formalinfixeras och processas på traditionellt sätt.

Förutsättningarna för forskning och utökad diagnostik är alltså sämst för patienter med metastatisk inoperabel sjukdom, det vill säga de patienter som kanske är i störst behov av nya forskningsupptäckter och ny cancerterapi. Det är en utmaning för cancersjukvården att i framtidens vårdprogram säkra tumörvävnad från alla patienter för molekyllär diagnostik och forskning.

Den minimalinvasiva trenden inom cancerdiagnostiken kan alltså diskuteras. Kanske behöver kompletterande diagnostiska ingrepp göras på cancerpatienter som inte blir föremål för operation? Detta görs faktiskt redan i dag på exempelvis leukemipatienter där man efter leukemidiagnos baserad på en mikroskopisk undersökning av blod eller benmärg ofta tar ytterligare prover för tumör genetisk kartläggning, immunologisk ytmarkörprofilering och test av cytostatikaresistens.

En utveckling mot större diagnostiska ingrepp måste naturligtvis vägas mot nackdelar i form av risk för komplikationer och obehag för patienten i samband med provtagningen. Etiken är komplex när de gäller frågor om utökad provtagning där en framtida vinst för den enskilda patienten är svår att värdera i början av sjukdomsförloppet.

BEHOV AV FÄRSKFRUSEN VÄVNAD

Föregående stycke handlar om läget när det gäller formalinfixerad vävnad för histopatologisk diagnostik. Formalinfixering konserverar vävnaden så att cellernas utseende bevaras och underlättar de följande processerna så att vävnaden kan bäddas in i paraffin och snittas och färgas för mikroskopisk undersökning (bilderna 1a-1c).

Vävnadsklossarna kan sedan lagras i många år i rumstemperatur utan att förstöras. Med hjälp av immunhistokemi kan man visualisera uttryck av individuella proteiner i tumörceller i snitt från formalinfixerad vävnad. Dessa proteinmarkörer är till stor hjälp när det gäller att kartlägga tumörers vävnadsursprung, eventuellt överuttryckta onkgener och tillväxthastighet.

En del markörer ger prognostisk information, andra har ett prediktivt värde, det vill säga indikerar respons eller resistens för en viss typ av behandling. Bröstcancerceller kan till exempel ana-

"Cancerforskningen och den framväxande molekyllära tumördiagnostiken har gemensamma behov av välkarakteriserad tumörvävnad av god kvalitet."

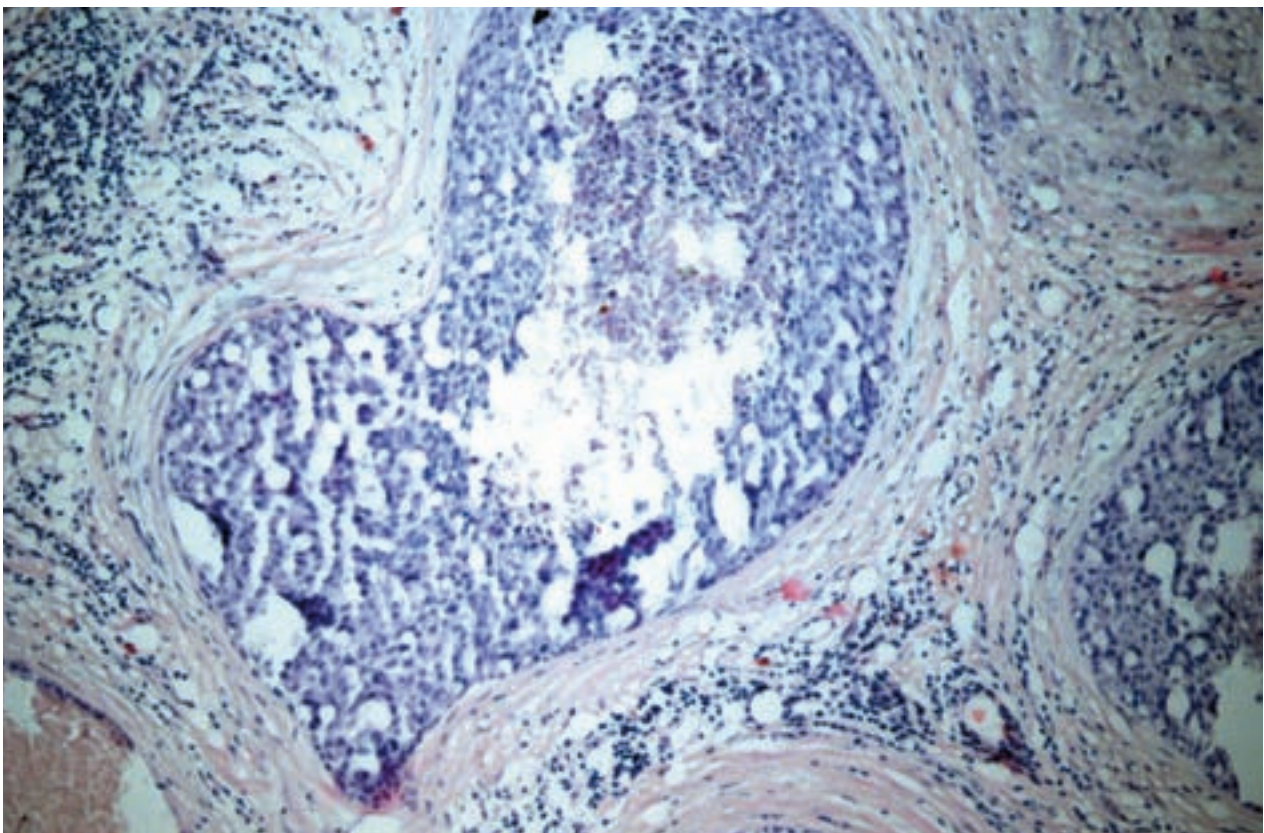
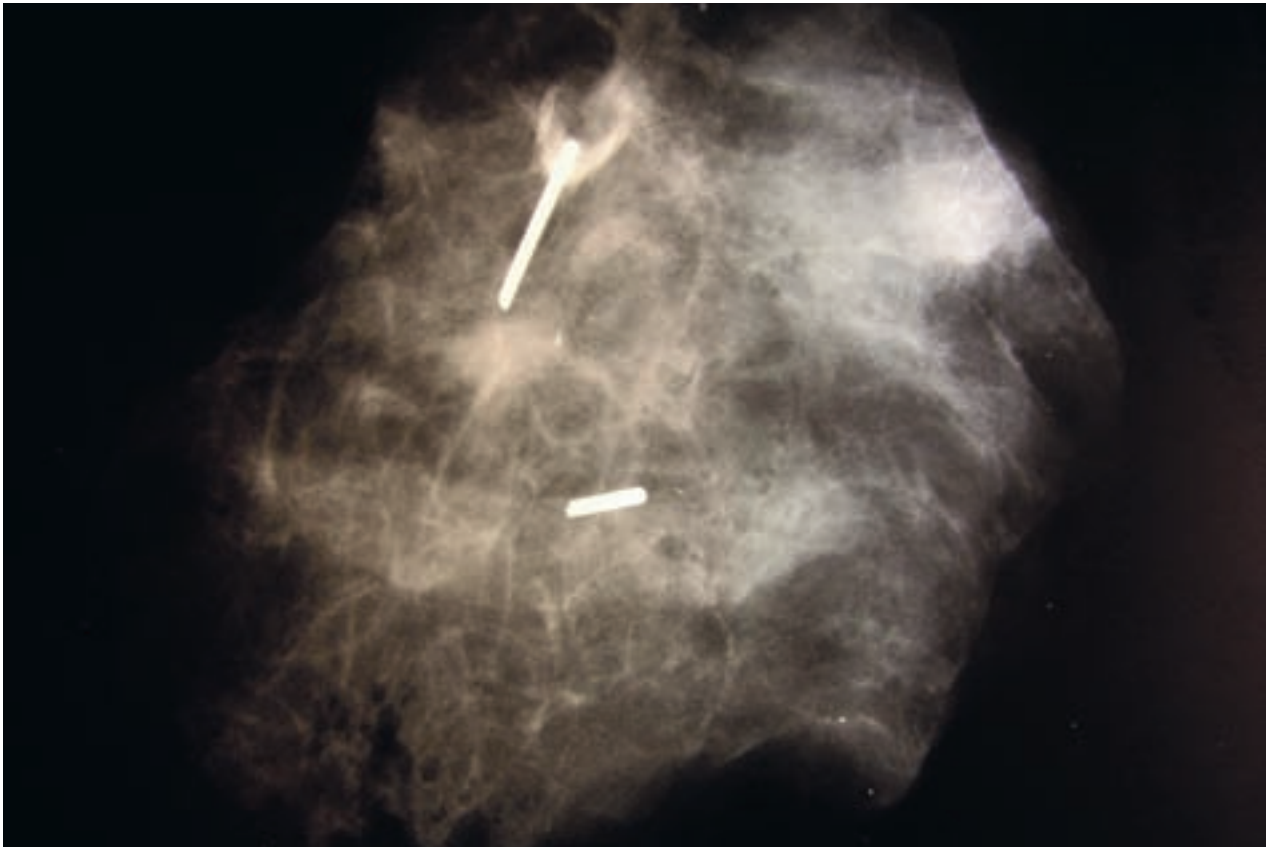
lyseras immunhistokemiskt beträffande uttryck av östrogenreceptorer och tillväxtfaktorreceptorn HER2 för att fastställa om behandling med Tamoxifen och/eller Herceptin är meningsfull. Dagens bröstcancerbehandlingen är ett exempel på en utveckling mot skräddarsydd individuell cancerbehandling baserad på molekyllära marköranalyser i tumörvävnad.

För de flesta tumörer känner vi tyvärr inte till de molekyllära nyckelförändringarna. Och vi vet heller inte om dessa molekyllära nyckelförändringar bör efterforskas på DNA-, RNA-, eller protein-nivå. Lovande är dock att den bioteknologiska utvecklingen nu gör det möjligt att analysera ett stort antal molekyllära förändringar i ett tumörprov samtidigt, till exempel via CGH-SNP-arrayer för genkopieaberrationer, expressionsmikroarrayer för studier av genuttrycksmönster på mRNA-nivå, och masspektrometri för analys av uttryckta proteiner.

Gemensamt för dessa analysmetoder är att de kräver ofixerad vävnad. Formalinfixerad vävnad är besvärlig att analysera med dessa tekniker eftersom fixeringsreaktionen fragmenterar DNA och RNA och denaturerar proteiner. Därför finns ett stort behov av ofixerad färskfrusen tumörvävnad för forskning så att den molekyllära förståelsen av cancersjukdomarna kan öka och leda till ny och bättre behandling. Tillgången på färskfrusen tumörvävnad är en flaskhals när det gäller basal grundläggande cancerforskning.

Färskfrusen vävnad behövs också för den molekyllära tumördiagnostiken. Redan i dag utförs många molekyllärpatologiska undersökningar på färskfrusen tumörvävnad i rutindiagnostiken, bland annat olika mutationsanalyser och andra genetiska undersökningar som till exempel klonalitetsanalyser på lymfomvävnad.

Att öka inflödet och kvaliteten på färskfrusen tumörvävnad till biobankerna är alltså en gemensam utmaning för universiteten och sjukvården. För detta krävs att man etablerar rutiner för hantering av färskt preparat på operationsavdelningar med snabb transport till patologilaboratorier, där rutiner i sin tur behöver etableras för mottagande, bankning och lagring av färskfrusen tumörvävnad (bilderna 2a-2b).



Bilder 3a-3b. En brösttumör, 8 mm i diameter, har upptäckts hos en patient via mammografi. Tumören opereras bort tillsammans med en bit av bröstet. Hela preparatet skickas i färskt skick för röntgenundersökning och tumören indikeras med en nål (bild a, nålen pekar mot tumören i övre vänstra delen av röntgenbilden). Nålindikeringen hjälper oss på patologen att lokalisera tumören i bröstvävnaden så att tumörmaterial kan sparas i både fryst och formalinfixerad form. Snittet från den frysta tumörvävnaden visar att det rör sig om en tidig typ av cancer, så kallad "in-situ"-cancer (b).

Nytt hopp med Temodal*

Nu finns nytt hopp* även för patienter med svåra hjärntumörer. Temodal (temozolomid) är godkänt för behandling av nydiagnosticerad glioblastoma multiforme i kombination med strålbehandling och därefter som monoterapi. I de flesta fall kan behandlingen skötas i hemmet.

*För patienter med nydiagnostiserad glioblastoma multiforme var 2 års överlevnaden 26,5 % hos de som fick Temodal tillsammans med strålning följt av enbart Temodal, i jämförelse med 10,4 % hos de som enbart fick strålning. (hazard ratio=0.63 p<0,001). Stupp et al NEJM vol.352, No 10, 2005



Schering-Plough AB

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

Temodal® (temozolomid). Hårda kapslar 20 mg, 100 mg och 250 mg. Cytotoxiskt alkyliserande medel. Temodal är godkänt vid nydiagnosticerad glioblastoma multiforme i kombination med strålbehandling och därefter som monoterapi; samt vid maligna gliom, såsom glioblastoma multiforme eller anaplastiskt astrocytom, som uppvisar recidiv eller progress efter standardbehandling. För fullständig produktinformation se www.fass.se

Temodal®
temozolomid
kapslar 

Fruset tumörmaterial sparas i dag nästan bara från operationspreparat och problemen med denna selektionsfaktor har diskuterats ovan. När det gäller färskfrusen vävnad finns ytterligare utmaningar. Ofta är det svårt att identifiera mindre dåligt avgränsade tumörer i färska organpreparat. Därför härrör frysbankat tumörmaterial oftast från större makroskopiskt välavgränsade tumörer.

Vår nuvarande kunskap om molekylära förändringar i cancertumörer är således baserad på kraftigt selekterade patientmaterial. Ett sätt att minska selectionen är att skapa rutiner för att bättre lokalisera små tumörer i färska tumörpreparat och att undersöka det biobankade tumörmaterialet med fryssnittsundersökning så att man inte missar tumören eller förlorar annan viktig diagnostisk information. Bilderna 3a och 3b visar ett exempel på detta där en del av en liten "tidig" brösttumör har inkommit för biobankning. Denna typ av små tumörer var tidigare mycket sällsynta i vår frysbank.

Arbetet med att utveckla infrastrukturen för bankning av färskfrusen vävnad bedrevs under 2001–2005 i Uppsala som ett arbetspaket i den nationella biobanksplattformen med stöd av WCN och Swegene.

SAMMANFATTNING

Universitetens och landstingssjukvårdens behov av fungerande tumörbiobanker går hand i hand. Cancerforskningen och den framväxande molekylära tumördiagnostiken har gemensamma behov av välkarakteriserad tumörvävnad av god kvalitet. Här finns gemensamma mål som bör utnyttjas i koordinerade ansträngningar från fakulteternas och landstingens sida.

Brist på tumörvävnad för forskning och diagnostik är redan en flaskhals när det gäller den önskade utvecklingen av individuell målriktad cancerterapi. Med förbättrade rutiner kan tumörbiobankningen förbättras inom befintliga vårdprogram.

PATIENTPROVER OCH LAGEN

All forskning på patientprover regleras av forskningsetiska principer och lagstiftning.

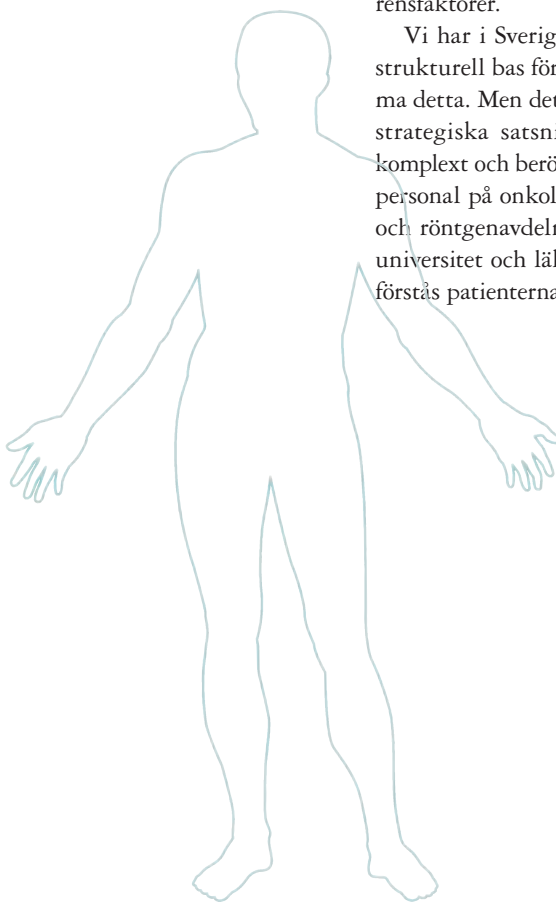
Patienters samtycke krävs liksom granskning av etikprövningsnämnd.

Principerna för hur biobankslagen tillåter forskning på patientmaterial är beskrivna i Onkologi i Sverige nummer 2/05.

Men en diskussion behövs också om vårdprogrammen behöver anpassas till det ökande behovet av tumörvävnad för molekylära analyser som kan behöva utföras i flera omgångar under en lång förväntad sjukdomstid. Individuellt skräddarsydd behandling för cancerpatienter innebär också att utvecklingen av läkemedel i ännu högre grad än tidigare måste ske patientnära i direkt samarbete med sjukvården. Läkemedelsindustrin kommer därför i sitt val av kliniska partner noga att syna förmågan att hantera och lagra representativ tumörvävnad för molekylär profilering.

Translationell molekylär klinisk forskning anses vara ett område där Europa har en stor möjlighet att hävda sig globalt. I förarbetet till EU:s sjunde ramprogram nämns de nationella sjukförsäkringssystemen med enhetlig och väl dokumenterad behandling och möjligheterna att bygga upp representativa och täckande biobanker som viktiga konkurrensfaktorer.

Vi har i Sverige en förmånlig infrastrukturell bas för att kunna åstadkomma detta. Men det behövs genomtänkta strategiska satsningar och arbetet är komplext och berör många olika aktörer; personal på onkolog-, patolog-, kirurg- och röntgenavdelningar, forskare inom universitet och läkemedelsindustri, och förstås patienterna.



JOHAN BOTLING, SPECIALISTLÄKARE. KLINISK PATOLOGI OCH CYTOLOGI, AKADEMISKA LABORATORIET, AKADEMISKA SJUKHUSET, UPPSALA





Campto vid avancerad kolorektalcancer.

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

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

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

Kirurgen, Värnamo sjukhus

GRÄDDFIL FÖR BRÖSTCANCERPATIENTERNA I VÄRNAMO

Lasarettet i Värnamo har alltid gillat att ligga i sjukvårdens framkant. Med små ekonomiska medel är initiativrikedomen viktig. På så sätt, och med en rejäl dos tävlingsinstinkt, klarar kirurgen på sjukhuset av sentinel node-operationer på bröstcancerpatienter, trots att närmaste patologilabb ligger i Jönköping. På kliniken opereras förutom bröstcancer även prostata och malignt melanom.

I Värnamo svävar Gnosjöandan ända in på kirurgmottagningen. Kreativitet och samarbete över gränserna, eller åtminstone mellan professionerna, får komplettera det lilla sjukhusets ekonomiska förutsättningar. Effektivare, bättre vård och nöjdare patienter är målet. Och nog verkar det som om de lyckats. Förra året utsågs intensivvården i Värnamo till den bästa i landet. Den första laparoskopiska galloperationen i Sverige utfördes här. Och den första sjuksköterskan som utbildat sig till endoskopist kom från Värnamo.

– Här finns en stor öppenhet, så hon får chansen att praktisera det också. Hon har gjort över 300 gastroskopier själv, berättar Marianne Johansson som är vårdenhetschef på kirurgmottagningen.

– Det är viktigt att inte bromsa dem som vill något, säger Peter Skoog, överläkare och kirurg.

VILL PRATA OM BRÖSTCANCERTEAM

– Här är mycket stenkrossning. Värnamo är ett stort stencentrum, svarar Peter

Skoog på frågan om vad som är utmärkande för lasarettet i Värnamo.

Fast egentligen vill han och Marianne Johansson hellre prata om bröstcancerteamet. De är stolta över Värnamos bröstcancervård. Och kanske är det teamets förtjänst att den fortfarande finns kvar. Bröstcancerteamet har funnits länge. Från början var syftet att kunna arbeta runt patienterna med flera olika professioner. Det gör man naturligtvis alltid, men ofta jobbar varje yrkeskategori för sig. Med bröstcancerteamet vill man ta ett gemensamt helhetsgrepp, så i gruppen ingår läkare, sjuksköterskor, kurator och sjukgymnast.

– Vi kände att det inte fungerade optimalt rent medicinskt. Patienternas frågor ställdes till fel professioner, förklarar Marianne Johansson.

I en undersökning, utförd av Hälsohögskolan i Jönköping, framgick att bröstcancerpatienterna var mycket nöjda med mottagandet och bemötandet. Däremot kände de sig ofta utlämnade efteråt. I dag har man infört rutiner för att patienterna ska känna sig omhändert-





tagna hela vägen. Dagen före läkarbesöket ringer en sjuksköterska upp patienten, som en förberedelse och för att uppmana att ta med en anhörig. En sjuksköterska är alltid med vid läkarbesöket, för att ge patienten ett bekant ansikte näst gång de kommer.

– Det är inte för att ifrågasätta läkaren, men patienten får en bild av den sjuksköterska hon ska ha kontakt med, säger Marianne Johansson.

När det är dags för operation visar man runt patienten på alla avdelningar de ska komma i kontakt med. En vecka

efter operation ringer man upp patienten igen, det gör både sjuksköterska och sjukgymnast.

– Numera släpper vi inte patienten, säger Marianne Johansson.



”En körtel som både är blå och piper är idealiskt.” Överläkare Peter Skoog har hundra procent detektion När det gäller att lokalisera cancer med sentinel node-metoden.

KÖPER OPERATIONSTIDER

I samband med ett samarbetsprojekt 2004 mellan operation, anestesi och IVA såg man över rutinerna kring operationerna. Resultatet blev att patienten kan komma till operation direkt, utan att behöva vara på plats redan dagen före. Patienterna behöver inte vara sjukskrivna och risken för infektioner minskar. Stressen minskar och vårdtiderna blir kortare.

– Vi köper operationstider av varandra på sjukhuset för att salarna inte ska stå tomma, säger Peter Skoog.

Bröstcancerteamet jobbar mycket med tillgänglighet. Alla som söker för en knuta får tid inom en vecka. Man har valt att jobba fritt och flexibelt, och ofta hinner Peter Skoog undersöka knutan dagen efter. Om en kontroll leder till beslut om operation ska patienten ha en operationstid med sig hem samma dag. Marianne Johansson kallar det för ett samarbete med patienterna, ett samarbete som bygger på engagemang.

”Med bröstcancerteamet vill man ta ett gemensamt helhetsgrepp, så i gruppen ingår läkare, sjuksköterskor, kurator och sjukgymnast.”

– När det krisar får man ta till vad man har. Det gäller att lösa problemen och att göra det enkelt, säger hon. Och Peter Skoog håller med.

– Vi står med fötterna på jorden, på samma nivå som patienterna. Jag tror de känner det.

DET LILLA SJUKHUSET

Peter Skoog har arbetat på andra större sjukhus, och han är snabb med att markera skillnaden. Det som görs i bröstcancerteamet i Värnamo är inte vanligt, menar han.

– Det är unikt! Jag har aldrig sett det någon annanstans, säger han utan tvekan.

– Men det går inte att jobba så här på ett större sjukhus, där inte alla känner alla. På större sjukhus finns för många viljor och för mycket prestige, förklarar han. Men Marianne Johansson håller inte med.

– Jo, det gör det visst. Det är en ledningsfråga. Det krävs bara ett flexibelt tankesätt, säger hon.



”Hantverk och känsla” Viktoria Turesson, biomedicinsk analytiker, förbereder portvaktscörteln för scanning. Det nya arbetssättet har ökat kontakterna med andra enheter, tycker hon.

Att patienterna känner sig omhändertagna är naturligtvis något som kuratorn Elinor Pettersson gillar. Generellt ser man mer till den sociala sidan av vården i dag, säger hon, och det förstärks av samarbetet i bröstcancerteamet. Personalen känner varandra och är nära varandra, något som är till hjälp även i kurators arbete.

– Vårdpersonalen, som träffar patienten tidigare, kan fånga upp signaler om hur patienten känner och mår. När jag jobbade på ett större sjukhus fick jag skriva brev och skicka med internposten för att få tag på läkaren. Här är det enkelt att få tag på folk, berättar Elinor Pettersson och hänvisar till fördelen att arbeta på ett mindre lasarett. Däremot gör de kortare vårdtiderna att det blir svårare för kuratorn att hinna träffa patienten.

Bröstcancerteamet har funnits i närmare 20 år, men det utvecklas ständigt och alla i teamet hålls uppdaterade på det senaste inom teknik och forskning

”Bröstcancerteamet jobbar mycket med tillgänglighet. Alla som söker för en knuta får tid inom en vecka.”

av överläkaren Peter Skoog. Tidigare i år utförde han den första sentinel node-operationen på sjukhuset. Men vägen dit var inte spikrak.

Tidigare har den metoden inte låtit sig göras eftersom det saknas ett patologiskt laboratorium. Värnamo sjukhus upptagningsområde har 87 000 invånare (Peter Skoog betonar att det är ganska precis en procent av Sveriges befolkning, och han ser området som ett statistiskt tvärsnitt av landet.) och planerna var att flytta bröstcancervården till Jönköping.

– Men vi ville försvara vår fina bröstcancervård.

Lösningen blev ett samarbete med det patologiska laboratoriet i Jönköping. Sedan tidigare har man ett gott samarbete med onkologkliniken där.

– Vi har oftast telefonkonferens i stället för att jag ska åka fram och tillbaka. Vi har bra kontakt och känner varandra väl, så det fungerar lika bra, berättar Peter Skoog.



I stora delar är proceduren vid sentinel node-operationer den vanliga. Först lokaliseras portvaktskörteln med ett radioaktivt ämne och en blå färg som söker sig dit via lymfbanorna. Körteln tas ut och bärs med snabba fotsteg till kemlabb som undersöker, fryser och snittar den i tunna skivor. Skivorna färgas, skannas in som bilder, som i sin tur skickas elektroniskt till Jönköping.

30 MINUTER BLANKT

Under pågående bröstoperation får doktor Skoog besked via telefonsamtal från patologen i Jönköping, som ringer till op-salen, om körteln innehåller cancer-celler eller inte. Är den fri från cancer behöver inte fler lymfkörtlar opereras bort. Men det ska helst gå undan när Peter Skoog står på operation och väntar.

– Mitt mål är att slå de stora sjukhusens tider, från att körteln tas ut till att jag får svar från Jönköping. Rekordet är trettio minuter, säger han stolt. Och resultatet är han också nöjd med.

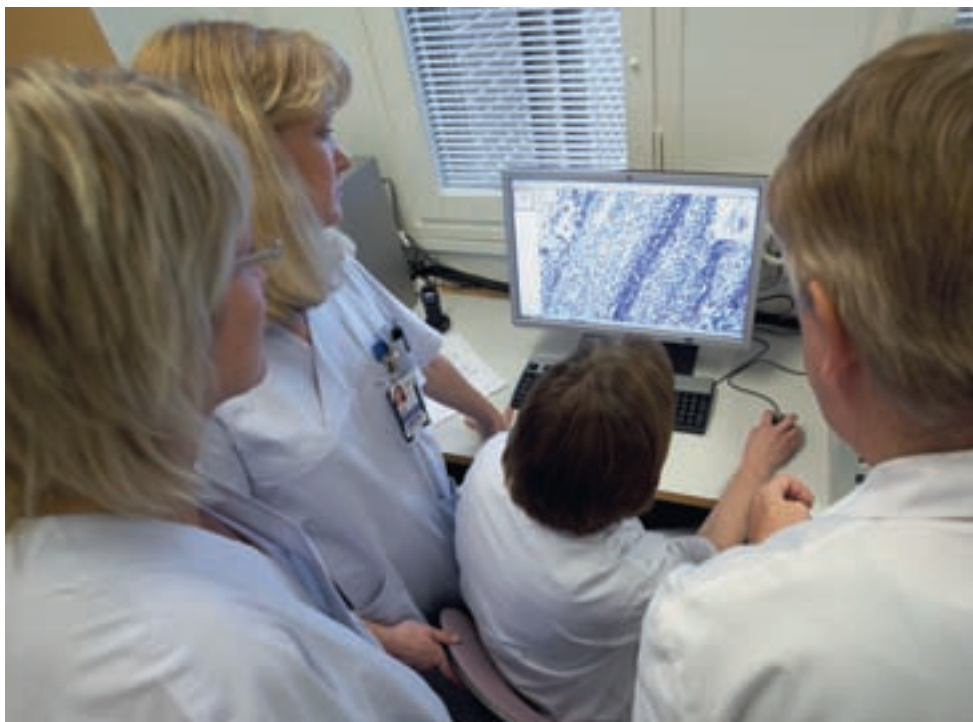
– Jag har 100 procent detektion hittills, säger Peter Skoog som är den enda kirurgen som opererar bröstcancer på kliniken. Så nu har jag ångest varenda operation, nu kan det ju bara bli sämre,



”Det är nån som bryr sig!”
Marianne Johansson är
vårdenhetschef på kirurgen
i Värnamo och en av driv-
krafterna bakom bröstcancer-
teamet. Hon beskriver arbetet
som ett samarbete med pa-
tienterna. Ett samarbete som
inkluderar alla professioner.

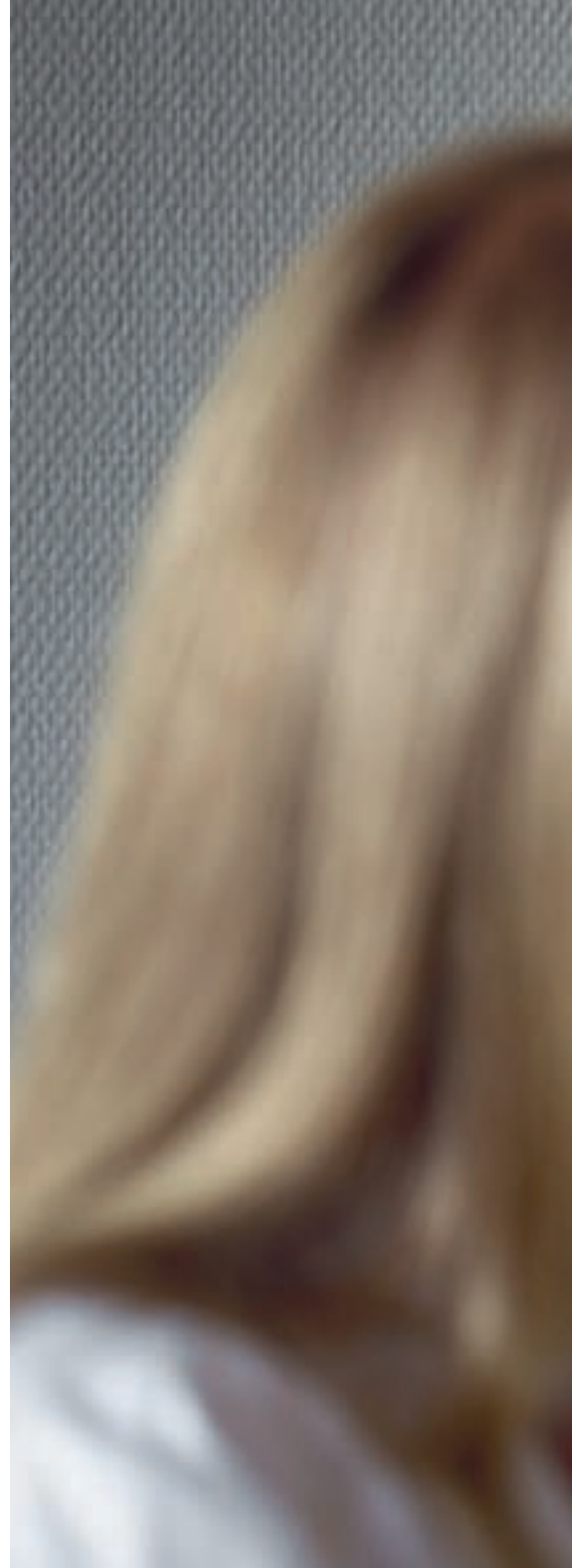


Körteln förbereds, delas och scannas innan den skickas som digital bild till Jönköping för analys.



Portvaktskörtel i uppförstoring. Efter operation är doktorn på plats för att stämma av och tacka för ett bra jobb.

••• kliniken i fokus



Överst t. v. Kuratorn i bröstcancerteamet. Elinor Pettersson tycker att jobbet blivit roligare med åren. Men det blir svårare att hinna träffa patienterna när vårdtiderna blir kortare.

Nederst t. v. Lymfskola. Hanna Torstensson, sjukgymnast och lymfterapeut, får mindre att göra när bröstcanceroperationerna blir effektivare. Men alla nyopererade erbjuds att komma till lasarettets lymfskola.

Överst t. h. Möte med bröstcancerteamet. Peter Skoog, kirurg och överläkare, har inget emot att vara ensam man i gänget. Mötet är ett tillfälle att utbyta information och idéer, och Peter Skoog uppdaterar gruppen om de senaste rönen.



säger han med ett både nöjt och ironiskt leende.

Resultatet från undersökningen av portvaktskörteln är avgörande för eventuell tilläggsbehandling efter operationen. Och efter operationen går Peter Skoog alltid till labbet för att stämma av arbetet och tacka för ett bra jobb. Responsen är viktig.

– Det gjorde jag aldrig när jag jobbade i Linköping. Där visste jag inte ens var labbet låg nästanstans.

”Efter operation får patienten träffa en sjukgymnast ett antal gånger med täta intervaller, och efter två veckor ringer sjukgymnasten upp patienten.”

På väggen utanför labbet hänger ett flödesschema och en strul-lista, två verktyg för att få processen att fungera optimalt. På strul-listan noteras sådant som inte klaffat till fullo – oftast mindre moment och detaljer, och flödesschemat revideras och hålls levande.

– Det är det lilla som gör det i det här jobbet, säger Rosita Mörhed som är sektionsansvarig bland de biomedicinska analytikerna.

Det som händer på labbet under operationen sker med intensitet, koncentra-



Bröstcancerteamet samlat. Sjuksköterskorna Marianne Johansson och Inger Martinsson, specialistläkaren Ulrike Sittig, överläkare Peter Skoog, sjukgymnasterna och lymfterapeuterna Anja Kultus och Hanna Torstensson, sjuksköterskorna Anna Lindblad och Jessica Wirestam, och kuratorn Elinor Pettersson.

tion och effektivitet. Själva väljer de orden hantverk och känsla när de ska beskriva arbetet.

– Det blir så nära när man vet att patienten ligger på operationsbordet och väntar, förklarar Viktoria Turesson, en av de biomedicinska analytikerna.

LYMFSKOLA FÖR EGENVÅRD

Efter operation får patienten träffa en sjukgymnast ett antal gånger med täta intervaller, och efter två veckor ringer sjukgymnasten upp patienten. Alla nyoopererade erbjuds att komma till lasarettets lymfskola som tar upp både teori och egenvård, massage och rörelseprogram. Sentinel node-metoden har gjort att färre lymfkörtlar tas bort i onödan. Ett tydligt resultat är lymfterapeuternas minskade antalet behandlingar.

– Får bröstcancerpatienterna i Värnamo en gräddfil genom vården?

Det är Marianne Johansson själv som frågar. Och hon svarar genast:

– Ja, kanske. Men det är stor skillnad mellan bröstcancer och till exempel prostatacancer. Medelåldern för bröstcancer är lägre, och yngre kvinnor är mer angelägna än äldre män.

Peter Skoog, som också utför plastiskoperationer – med patienter från södra Sverige – och operationer av malignt melanom, gjorde för några år sedan två videofilmer om självkontroll efter bröstcancer och prostatacancer.

Filmerna var först i världen att använda riktiga patienter. Till dags dato har det gått ut ungefär 6 000 kopior i Sverige. För tillfället utför han en studie, tillsammans med en psykolog, om resultatet av prostatavideon.

Något heltidsanställd bröstcancer-sjuksköterska finns det inte i Värnamo.

Det finns inte ekonomi till det. Men det finns ett bröstcancerteam, och med flexibilitet löser man situationen ändå. Som led i arbetet jobbar teamet för att minska dokumentationsarbetet. I dag sker dokumentationen på flera håll samtidigt. Det är tidsödande och krångligt. En dokumentation ska räcka. Det finns även arbetsuppgifter som i dag åligger läkarna men som i framtiden ska kunna utföras av en sjuksköterska.

– Och så räknar vi med att kunna spruta in det radioaktiva ämnet själva nästa år, siar Peter Skoog och sneglar upp på en löpsedel som sitter väl synlig på hans kontor. En löpsedel som säger att regionen är bäst i världen på att behandla bröstcancer.

TEXT: P-A SANDBERG, FRILANSJOURNALIST
REPORTAGEFOTO: HANS RUNESSON



TAZOCIN 
(piperacillin tazobactam)

Minska risken...

för oväntade problem

**Bredspektrumantibiotikum
+ betalaktamashämmare**

Indikationer:

Intraabdominella infektioner. Initial behandling av infektioner hos patienter med neutropeni. Barn 2-12 år, inlagda på sjukhus med svåra intraabdominella infektioner. Även godkänd för behandling av svår nosokomial pneumoni.

Förpackningar, priser och förmån

Pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning (vitt pulver)

12 x 4 gram / 0.5 gram

injektionsflaska, receptbelagd 1884 kr, ej förmån

12 x 2 gram / 0.25 gram

injektionsflaska, receptbelagd 1037 kr, ej förmån

För övrig information, se FASS

Ny färg på förpackningen!

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

Wyeth AB

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



Wyeth

SOTA-dagarna i Malmö EN BRED EXPOSÉ ÖVER

Det blev en fantastisk uppslutning i Malmö gamla slakthus kring ett utmärkt program om modern bröstcancerbehandling i Sverige. SOTA-dagarna gav en strålande exposé över var bröstcancersjukdomens behandling står i Sverige år 2007, skriver överläkarna **Christian Ingvar**, Kirurgiska klinken, Universitetssjukhuset i Lund och **Lotta Lundgren**, Onkologiska klinikerna, Lund/Malmö.

Sylvia Heywang-Körbrunner, röntgenolog, München, inledde med ett föredrag om MRI vid bröstcancerscreening.

Ett problem med mammografi är att det förekommer 30 procent intervallcancer och 15 procent falskt positiva resultat som leder till en överdiagnostik. Ett

förslag till förbättring skulle vara att ha tätare intervall och bara kvinnor med högre risk.

Magnetresonansröntgen MRI för screening ger god sensitivitet, men med dålig specificitet. I vissa serier ger den falskt positiva resultat, som leder till ut-

redning, biopsi och naturligtvis oro för den kvinna som blir föremål för denna ytterligare provtagning etc. MRI är däremot bra på att upptäcka kontralateral bröstcancer i högriskgrupper.

MRI är framför allt bra på diagnostik där mammografi och ultraljud gått bet; efter bröstbevarande kirurgi, när ruptur av silikonimplantat kan störa diagnostiken och då man letar efter en primärtumör till en axillmetastas som inte går att finna med mammografi och ultraljud.

Framtiden är ljus för diagnostikern. Den digitala tekniken utvecklas mer och mer och CAD, computer aided detection, kommer sannolikt att kunna av-



bröstcancerbehandlingen

lasta de få mammograförer vi har. Tomosyntes är spännande. Genom att låta mammografiapparaten svänga i en båge kan man återskapa olika snitt för bedömning av bröstet och eventuella tumörer.

3D-ultraljud är på väg in. Även MRI-området utvecklas i rasande fart med nya kontrastmedel för partikelbindning och proton-MR som teoretiskt kan bli värdefullt för att bland annat monitorera neoadjuvant behandling.

BRIST PÅ MAMMOGRAFIPERSONAL

Ingvar Andersson, röntgenolog, Malmö, var mötets piggaste föreläsare, fast pensionär han är. Han gjorde en exposé från

”Den digitala tekniken utvecklas mer och mer och CAD, computer aided detection, kommer sannolikt att kunna avlasta de få mammograförer vi har.”

Dr Lundgrens mammografi-barack på 70-talet i Gävle med enbildsmammografi till aktuella rekommendationer för 40- till 75-åringar, rekommendationer som han inte fullt ställde upp på. Anledningen till det är 10 procents överdiagnostik.

Ingvar Andersson belyste även problemet att för få läkare och sjuksköterskor utbildas inom mammografin. Han föreslog att screeningen ska påbörjas vid 45 års ålder, ett åldersspecifikt intervall med färre screeningar efter 65 år och att använda CAD för att spara personal. Det är fortfarande 15–30 procent av alla cancer som inte upptäcks med screeningen, framförallt hos yngre kvinnor med tä-



Professor Per-Ebbe Jönsson inleder och hälsar välkomna

tare bröstvävnad. Tomosyntes skulle kunna vara framtiden där man har möjlighet att eliminera anatomiskt brus i täta bröst.

Sten Torstensson, patolog, Kalmar, är ordföranden i patologernas Kvastgrupp, den grupp som sätter standarden för vad som skall rapporteras på PAD (patolog-anatomisk diagnostik). Läs mer på Svenska Läkarsällskapets hemsida (<http://www3.svls.se/sektioner/pa/index.html>.) Arbetet verkar för en samsyn bland de glesnande patologernas skara. Man använder sig av typbilder och referensslides som sändes runt. Utan Kvastgruppen och standardisering är faktiskt allt annat arbete meningslöst, eftersom vi måste veta vad vi talar om. Det är klinikernas ansvar att följa upp eventuella skillnader mellan patologavdelningar.

PROGNOSTISK ELLER PREDIKTIV

Mårten Fernö, experimentell onkolog, Lund, underströk att bröstcancerpatienter faktiskt klarar sig till 65 procent med bara operation och att 20 procent får återfall hur vi än behandlar. Men det

är för närvarande bara för 15 procent av patienterna som den adjuvanta behandlingen förmår att styra om från en patient som skulle ha fått tillbaka sin sjukdom till en som klarar sig. Han klargjorde skillnaden mellan prognostiska ("Hur stor är risken framöver för just denna tumör?") och prediktiva ("Hur går det med just denna behandling?") faktorer.

Nya metoder visar att man kan korrelera histologisk grad med genuttryck. Edén et al, Lund, har visat att gamla histopatologiska kriterier väl håller måttet jämfört med molekylärbiologiska kriterier. Vi väntar nu på resultatet av de pågående studierna (MINDACT med flera).

Mårten Fernö trodde mindre på enkla lösningar i framtiden, utan mer på behandlingar med multipla angreppspunkter på väsentliga signalvägar i tumörcellen. Han avslutade med en skarp uppmaning att samla tumörmaterial då detta faktiskt är enda sättet att testa nya hypoteser på ett snabbt och vetenskapligt sätt. Tillsammans med den unika möjlighe-

ten i Sverige att kombinera klinisk uppföljning har vi en stor plats att fylla inom bröstcancerforskningen i världen.

Ian Ellis, patolog, Nottingham, ställde den fråga som ställts så många gånger förr: "Do we ever cure breastcancer?". Trots alla tecken på framgång på behandlingsområdet gäller fortfarande att överlevnadskurvorna vid nästan alla behandlingar fortsätter att sakta glida isär, vilket är ett bevis på att sjukdomen gör sig påmind även efter det vi många gånger betecknar som bot.

Både stadium och biologi är viktiga och Ellis och Elstons gradering Nottingham prognostic index, NPI, håller utmärkt stånd mot alla andra försök genom åren att komma på något bättre. Behovet av prediktiva faktorer är stort inte bara för att kunna peka ut de patienter som svarar på en viss behandling utan kanske framför allt de patienter som absolut inte skall ha behandlingen. (Bästa exemplet på detta är hormonreceptornegativa som alls icke har någon vinst av TAM)



Hospira din nya partner inom infusionsbehandling

Hospira är ett nytt läkemedelsföretag på den svenska marknaden men vår historia och erfarenhet sträcker sig över 70 år tillbaka i tiden. I februari 2007 förvärvade vi **Mayne Pharma** och blev därmed världsledande på generiska, injicerbara läkemedel.

Hospira är ett globalt företag, specialiserat på generiska, injicerbara läkemedel och medicinteknisk utrustning för framförallt onkologi och akutvård. Vi erbjuder sjukvården innovativa lösningar för patientvård och kostnadseffektiva läkemedel.

Produkter från Mayne Pharma har sedan många år funnits på den svenska marknaden. Ni som arbetar inom området infusionsbehandling har säkert redan träffat oss. Det kommer vi med all säkerhet också göra i framtiden men nu sker det under Hospiras regi.

På www.hospira.com kan du läsa mer.





Fullsatt i gamla slakthuset

Ellis syn på den nya molekylära indelningen av bröstcancer presenterades där olika subklasser (basal-lik, HER2 och luminala) har olika kliniska implikationer. Man finner nu korrelation mellan subklasserna och specifika cytokeratin. Hans kommentar om sentinel node (portvaktsskörteln) var att LVI (lymfovasculär invasion) i primärtumören kanske var viktigare än att leta efter submikrometastaser i lymfkörtlar. För svensk del är patologerna ännu inte framme vid enighet kring begreppet LVI.

SENTINEL NODE-DIAGNOSTIK

Leif Bergkvist, bröstkirurg, Västerås, redogjorde först för hur vi definierar en sentinel node (SN) vid bröstcancer och underströk att kännedom och kunskap om lymfoscintigrammet är viktig för alla bröstkirurger. Det ger sällan något mer värde att ta ut mer än fyra körtlar då ytterligare körtlar inte ändrar det man redan kan få fram.

Rekommendationer om en detektionsfrekvens på mer än 90 procent klarar vi med råge i Sverige. Negativa faktorer är ålder och högt BMI.

Tack vare det goda samarbetet mellan kirurger och diagnostiker och studier i Sverige på området finns stabila data som beskriver learningcurve, falskt negativ rate och nu även 3-års- till 4-årsresultat utan samtidig axillutrymning (2 246 SN-negativa). Dessa siffror är

mycket uppmuntrande med en kumulativ risk för återfall i axillen som ligger långt under den stipulerade gränsen för oro. Indikationerna för sentinel node-diagnostik är vida och går att använda för alla patienter som saknar spridning till axillen och som har unifokal tumör.

”Behovet av prediktiva faktorer är stort inte bara för att kunna peka ut de patienter som svarar på en viss behandling utan kanske framför allt de patienter som absolut inte skall ha behandlingen.”

I Sverige och Danmark har våra egna data om multifokala tumörer visat oroadande höga falskt negativa SN (mer än 20 procent) varför vi nu tillsammans studerar detta i en prospektiv kohort med samtidig axillutrymning. För patienter som tidigare opererat bröstet verkar metoden fungera trots allt men man kan förmoda att det finns fler fall där scintigrammet och blåfärgen inte visar på upptag i axillen.

För neoadjuvant behandling kommer en svensk studie där SN-diagnostik skall göras före behandlingstart så att patienten sedan i händelse av negativt resultat slipper en onödig utrymning. För DCIS

(ductal cancer in situ) större än två cm eller grad 3 med mikroinvasion rekommenderas SN-diagnostik men vid parasternala SN är kunskapsläget oklart, de flesta inriktar sig enbart på axillen då informationen från de parasternala körtlarna ändrar behandlingsupplägget i så

få fall. Vår nuvarande metod i Sverige att spruta isotop och blåfärg nära eller i huden leder automatiskt till att vi sällan får upptag i parasternala körtlar.

Dorte Grabau, patolog, Lund, redogjorde för hur SN skulle undersökas på patologen. Återigen finns Kvastdokumentet till hjälp. Ett fryssnitt med fynd av cancerceller leder till att patienten axillutrymmer i samma seans. Efter fryssnittet bäddas resterande material och undersöks. Hittar man trots allt metastas skall denna klassas i macromet (större än 2 mm), mikro (0,2–2 mm) som båda uppfattas och behandlas som stadium N1.

Patienter med endast några få celler i körteln (submikro mindre än 0,2 mm) råder det osäkerhet om och dessa patienter betraktas som N0 behandlingsmässigt det vill säga någon ytterligare axillkirurgi rekommenderas inte.

LOKALT BRÖSTCANCERRECIDIV

Irma Fredriksson, bröstkirurg, Karolinska universitetssjukhuset, talade över ämnet lokalt bröstcancerrecidiv. Hon påpekade att bröstets regionala region (sedan omdefinitionen 2002) sträcker sig upp ovan nyckelbenet och att en patient med enbart spridning hit är att beteckna som en M0-patient tills annat påvisas.

Molekylärbiologiska studier av "recidiv" visar att bara drygt hälften var utgångna från primärtumören och resten skulle vara nya primärtumörer. Klonalt äkta recidiv hade inte så sällan olika histopatologiskt utseende vilket ju i förlängningen skapar frågor kring den histopatologiska indelningen och dess betydelse.

Äkta lokala recidiv kommer tidigare och är ofta mer aggressiva. I bröstet fortsätter dessa att komma tillbaka till cirka en procent per år till skillnad från bröstkorgsrecidiven som mattas och knappast förekommer efter tio år. Hormon- och cytostatikabehandling tycks inte helt kunna ersätta strålbehandlingens goda effekt mot lokalrecidiv.

Lokalrecidiv ger en 2–10 gånger ökad risk att få andra manifestationer och därmed dö i sjukdomen. Cirka vart fjärde återfall leder till död i bröstcancersjukdomen. Bröstkorgsrecidiv efter mastektomi är lika farligt som recidiv efter bröstbevarande behandling, BCT, plus strålbehandling.

Prognostiska faktorer för lokalrecidiv är tid till recidiv, storlek och engagemang av huden. Säkraste behandlingen vid lokalrecidiv efter BCT plus strålning är mastektomi men patienter som trots allt väljer resektor måste vara beredda på något mer problem framöver än efter mastektomi.

Per Karlsson, onkologen, Borås och Göteborg, talade om strålbehandlingens utveckling.

50–60 procent av patienterna behandlas med BCT och strålbehandling och resten med mastektomi, en behandling som numera är helt likvärdig vad





gäller överlevnad. Två av tre lokala återfall undviks med strålbehandling.

I dag görs något färre (50 procent) BCT men exakt vad detta beror på är oklart. En förklaring är fokus på marginaler och fler direktrekonstruktioner. Dosplaneringssystem är sofistikerade dataprogram och genom ett samarbete mellan västra och södra regionen fås samstämmiga resultat av vilka volymer man vill stråla postoperativt. Detta ger sannolikt färre långsiktiga biverkningar (hjärt-lungpåverkan) och sekundära cancer i andra organ, men som alltid i bröstcancersammanhang måste uppföljningstider vara långa, minst 15 år för att "sanningen" skall kunna skönjas.

Forskningen måste inrikta sig på att undersöka vilka grupper som inte behöver strålbehandling och därmed friställa kapacitet till dem som verkligen har nytta av den. Lokalrecidiven sitter vanligen i tumörbädden (70–80 procent) varför tilläggsbestrålning hos unga är motiverat (låg ålder är en riskfaktor). En hjälp för tilläggsbestrålningen är clips. Intraoperativ strålbehandling som klaras av inom loppet av några dagar kan vanligen vara en väg för framtiden men det finns en del tekniska problem fortfarande

"Forskningen måste inrikta sig på att undersöka vilka grupper som inte behöver strålbehandling och därmed friställa kapacitet till dem som verkligen har nytta av den."

de, liksom avsaknaden av långtidsresultat som gör situationen osäker.

MÅLRIKTAD TERAPI

Per Lönning, världsberömd bröstcancerforskarer från Bergen, diskuterade experimentell endokrin terapi av bröstcancer i rasande takt och på en nivå långt över auditoriet. Huruvida de små men iakttagna skillnaderna mellan aromatashämmarna verkligen transponerar till kliniskt betydelsefulla skillnader återstår att visa. Han påpekade att det inte finns någon korsresistens mellan steroidala och non-steroidala aromatashämmare.

Sekventiell behandling kan ge mer men många av de stora studierna måste följas längre för att få svar på dessa frågor. Behandlingstidens längd är fortfarande mycket osäker.

Mef Nilbert, onkolog, Lund och Köpenhamn, och Jonas Bergh, onkolog, Stockholm belyste det nya spännande området målriktad terapi. Här finns mycket nya behandlingsmöjligheter i framtiden.

Hormonbehandling kvarstår som den viktigaste målriktade behandlingen. Viktigast är att fastställa target och sedan mäta detta hos den aktuella tumören före behandling. Target bör också fylla en essentiell funktion för tumörprogressionen och att medicinen verkligen når fram till target.

HER2 och behandling med antikroppen trastuzumab är det bästa exemplet. Adjuvant behandling till HER2-positiva patienter visade vid senaste redovisning från HERA-studien på en överlevnads-vinst på 2,7 procent och DFS på 6,3 procent (Lancet, 2007).

Jonas Bergh betonade vikten av att undersöka metastaserna noga då de kan ha ett positivt HER2-uttryck. Dessutom bör man bättre identifiera de subgrupper som inte har nytta av trastuzumab, till exempel cMYC-amplifiering spelar roll för känslighet för trastuzumab.

Bevacicumab, antikropp mot VEGF, har funnit sin plats i behandling av koloncancer och undersöks nu med lovande resultat i flera studier vid bröstcancer. Svårigheten är att selektera rätt patienter som ska ha behandling då man inte kan korrelera effekten med VEGF-uttryck.

Senaste tillskottet är lapatinib, tyrosinkinashämmare, med effekt hos HER2-positiva patienter, vilket behöver studeras vidare.

Genexpression för olika signalvägar kommer också att kunna visa på olika prognostiska profiler och prediktera behandlingssvar på hormonbehandling och cytostatika.

Bo Nordenskjöld, onkolog, Linköping och Borås, talade om endokrin behandling adjuvant och vid metastaserande sjukdom. På sitt trevliga sätt påminde

Angiogeneshämning

Gör första linjen längre



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

AVASTIN[®]
 bevacizumab
 Turn down angiogenesis

Avastin[®] (bevacizumab (L01XC07)) (R,F) är en monoklonal antikropp mot VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor). Produktresumé uppdaterad 2007 08 21.

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

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

I tillägg till platinabaserad kemoterapi, är indicerat som första linjens behandling av patienter med icke-resecerbar avancerad, metastaserad eller recidiverad icke-småcellig lungcancer undantaget histologi som domineras av skivepitelcancer.

Beredningsform, förpackningar och pris (AUP): Koncentrat till infusionsvätska, lösning 25 mg/ml, 4 ml (3331,50 kr) och 16 ml (12067 kr). **Dosering:** 5, 7,5, 10 eller 15 mg/kg kroppsvikt givet som en intravenös infusion varannan eller var tredje vecka beroende på indikation. Behandling pågår till progression av den underliggande sjukdomen eller oacceptabel toxicitet. Avastin är kontraindicerat vid CNS-metastaser och graviditet. För aktuellt pris och ytterligare information: www.fass.se.



Kaffe och utställningsmingel

han om att gamla goda TAM (tamoxifen) kan ha bra effekt. En av hans patienter fick bröstcancer 1978 och tio år senare hosta där man då biopserade lungförändringarna som lungmetastas från bröstcancer.

Hon tog TAM under 12 år utan ytterligare hosta och i år (7 år senare) träffades de och vid uppföljningen fanns inga fel varken kliniskt eller subjektivt. Han påpekade också att de flesta recidiv kommer sent hos patienter med receptorpositivitet och därför behöver vi följa dessa patienter under längre tid.

Progesteronreceptorn verkar vara den viktigaste av de två receptorerna, finns den så vet man att det finns ett friskt östrogenreceptorsystem också. Hos premenopausala patienter fås bättre effekt av hormonbehandling om de är progesteronreceptorpositiva.

HER2-positiva patienter verkar svara dåligt på endokrin terapi. Tilläggsvärdet av kastration (Zoladex) till TAM är tveksamt och deltagande i SOFT-studien rekommenderades.

MOLEKYLÄRBIOLOGI OCH GENETIK

Per Malmström, onkolog, Lund, tog upp cytostatikabehandlingens utveckling över åren, från den klassiska cytostatikakombinationen CMF till antracyklinnehållande regimer och nu senaste taxaner och trastuzumab, vilket lett till färre antal recidiv och minskad bröstcancermortalitet.

Flera studier har utförts med preoperativ behandling och man har därigenom kunnat genomföra mer bröstbevarande kirurgi utan att få sämre resultat i överlevnad. Taxanerna har fått sin plats i adjuvant behandling och visar i studier signifikant förbättrad överlevnad för körtelepositiva patienter oavsett hormonstatus hos patienter yngre än 70 år. För starkt receptorpositiva patienter och lägre eller medelhög risknivå kan endokrin terapi utan cytostatika övervägas.

För metastatisk sjukdom har frågan varit om man ska ge behandling med kombination av flera cytostatika eller i sekvens. En metaanalys på 28 studier visar på bättre effekt med kombinationbehandling till priset av ökade biverkningar. I framtiden bör vi inrikta oss på att finna bättre prediktorer för sensitivitet och resistens där genexpressionsanalyser förhoppningsvis kan bidra till hjälp för att identifiera subgrupper.

Åke Borg, molekylärbiolog, Lund, fängade som alltid sitt auditorium, som den mästare han är på att förklara komplicerad molekylärbiologi via sina lättförståeliga bilder. Den spännande utvecklingen sedan 1994 från upptäckten av BRCA1- och BRCA2-mutationerna med mycket hög risk över de mindre vanliga mutationerna som ATM, CHEK, och PALB som tycks ge 2–3 gångers riskökning ner till gener med knappt mätbar risk (FGFR2, med flera).

De senare kanske har betydelse även vid spontan bröstcancer och måste san-

nolikt samverka polygent, multiplikativt för cancerutveckling. Konstitutionella faktorer bestämmer inte bara risken utan även fenotypen. BRCA1 är exempelvis vanligen trippelnegativ (ER, PgR och HER2) och BRCA2, ER-positiv och medel till högt differentierad. CHEK 1100delC är ett annat exempel, oftast en lobulär bröstcancer.

Niklas Loman, onkolog, Lund, talade om den genetiska mottagningen och hur utredningen går till. I Sverige finns sex onkogenetiska enheter. Man gör epidemiologiska riskbedömningar och gentester. För anlagsbärare och familjer med ökad risk rekommenderas årlig kontroll, bröstundersökning, ovarieundersökning och information om profylaktisk mastektomi och oophorektomi.

Det är viktigt att identifiera de personer som inte har ökad risk för att undvika onödiga åtgärder och oro. Yngre personer genomgår mastektomi i cirka 50 procent av dem som är anlagsbärare.

På den onkogenetiska mottagningen i Lund görs en prospektiv registrering till ett kvalitetsregister sedan 2005 där man har 180 nybesök per år varav 70 är bröstcancer.

Utmaningen för framtiden är de som testar negativt men i övrigt uppvisar ett pedigree som en BRCA1 eller 2.

PATIENTPERSPEKTIVET

Leslie Fallowfield, psykolog, Brighton, har ett stort hjärta för Sverige och var nu här för tredje eller fjärde gången i år.

Hon var som alltid tydlig i sin framställning och påpekade att information till patienten är svårt men måste tas på allvar då det är helt avgörande för hur sjukdomen kan bäras av den som drabbas.

Vi talar oftast om vad vi kan göra för att undvika ett recidiv, men alldeles för lite om biverkan av den terapi som kan uppkomma. I England tar cirka hälften av patienterna dessutom hälsokostpreparat vars påverkan på bröstcancersjukdomen och dess behandling inte är utredd (Catt et al, EJC 2006). Vad kan vi då göra? Enda lösningen är att förbättra informationen och motivationen både skriftligt och muntligt.

Hon gav sedan en bild från verkligheten av ett DCIS-besked som illustrerade svårigheten att lämna ett besked som var sant men ändå inte skulle oroa

och Europa Donna rapporterade att det nu finns 33 delföreningar av BRO i Sverige, den senaste Blåkulla i Oskarshamn. Föreningen får mer och mer inflytande och har stort stöd ute i samhället. Insamlandet av pengar går fint.

Nyligen har de genomfört en stor enkät med flertalet av de kliniker som diagnostiserar och opererar bröstcancer i Sverige. Rapporten finns att läsa på BROs hemsida. I stora drag är målen för mammografi och bröststenheterna uppfyllda till cirka 75 procent, vilket Ingrid Kössler tyckte var dåligt, medan kommentarer från publiken menade att det inte var så negativt i rådande ekonomiska klimat och med brist på mammografier.

Fyra av tio kliniker opererade mindre än 150 nya bröstcancerfall per år och en

praxis. För att åstadkomma detta bör också riktlinjerna revideras regelbundet då utvecklingen av nya mediciner går mycket fort i dag.

De påpekade också att bröstcanceröverlevnaden ligger mycket bra och lika över landet, femårsöverlevnaden är mellan 84–89 procent. Detta trots att det skiljer väldigt mycket i kostnader för läkemedel i cancer vården över landet.

Jonas Bergh, onkolog, Stockholm, påpekade att Svenska bröstcancergruppen har utformat strukturerade riktlinjer för behandling och utredning sedan 2002 (<http://www.swebcg.roc.se>) där man använt SBU-graderingar med levels of evidence, och följsamheten av dessa riktlinjer avspeglar överlevnadssiffrorna.

Sedan följde en paneldebatt med representanter från Socialstyrelsen, Region Skåne och BRO där man ånyo påpekade vikten av att ta hänsyn till psykosocialt omhändertagande och rehabilitering. Man belyste också svårigheten att göra horisontella prioriteringar gentemot till exempel hjärtsjukvården. Cancer vården utnyttjar endast 8 procent av hälso- och sjukvårdens resurser medan både cancerincidensen och prevalensen ökar. En cancerplan känns mycket angelägen.

Carsten Rose avslutade sedan med framtida visioner. En ökad prevention med ökad motion, bättre kostvanor och lägre BMI minskar incidensen. Kemoprevention skulle ytterligare kunna minska incidensen med 5–10 procent. Nya tekniker vid screening och radioterapi både förbättrar överlevnad och minskar biverkningarna. Onkoplastisk bröstkirurgi, nya cytostatika mot stromaceller, behandling av stamceller, biologisk målriktad terapi ensam eller i kombination med endokrin terapi, tumörvacciner och farmakogenomik kommer att få betydelse.

SOTA-dagarna gav sammanfattningsvis en strålende exposé över var bröstcancersjukdomens behandling står i Sverige år 2007.

"Information till patienten är svårt men måste tas på allvar då det är helt avgörande för hur sjukdomen kan bäras av den som drabbas."

(cancer in situ, men ändå inte cancer). I studier uppvisar DCIS-patienter lika mycket stress som patienter med invasiv sjukdom.

Christina Karlsson, onkologen, Lund, talade om patientperspektivet och att våga vara vårdkonsument. Intresseorganisationerna har en allt större betydelse. Det gamla slitna uttrycket "patienten i centrum" betyder inte så sällan att patienten känner sig "ensam och övergiven i centrum" av något obehagligt. Frågan kanske är om vården verkligen är mogen att släppa in patienten som en aktiv deltagare i utformningen av vårdprogram och information? BIPP står för "brukarinflytande patient och perspektiv" och är ett projekt som studerar dessa frågor. Det har stort stöd från allmänna arvsfonden.

Ingrid Kössler, ordförande i Bröstcancerföreningarnas riksorganisation BRO

tredjedel av de tillfrågade kirurgerna opererade mindre än 50 fall per år, vilket BRO fann oroande. "Vi bröstcancerkvinnor är beredda att åka till kompetensen". Man planerar att genomföra denna typ av enkät vartannat år framöver.

FRAMTIDA PERSPEKTIV

Carsten Rose, onkologen, Lund, inledde sista delen av SOTA-dagarna med att påpeka att Sverige har det bästa resultatet på bröstcanceröverlevnad i Europa men att vi måste bli bättre på det psykosociala omhändertagandet.

Ann Christin Källström, kirurg, Helsingborg, och Erika Friman Isaksson, onkolog, Stockholm, redovisade sitt arbete med de nationella riktlinjerna. Uppdraget är att vara ett beslutsstöd för prioriteringar, bidra till att resurserna används rätt och bidra till att utjämna skillnader över landet i kvalitet och

CHRISTIAN INGVAR, ÖVERLÄKARE, KIRURGI, UNIVERSITETSSJUKHUSET I LUND



LOTTA LUNDGREN, ÖVERLÄKARE, VETENSKAPLIG SEKRETERARE I SOF, ONKOLOGISKA KLINIKERNA, LUND/MALMÖ





Bild 1. Jugendarkitekten Antoni Gaudis skapelser finns över hela staden. Kyrkan La Sagrada Família, som han fortsatte att rita på ända till sin död, är ännu inte fullbordad. Den skall vara klar till hundraårsminnet av Gaudis död år 2026.

EUROPEAN CANCER CONFERENCE, BARCELONA VAD BLIR MORGONDAGENS BRÖSTCANCERBEHANDLING?

Inga riktigt stora nyheter presenterades på den fjortonde ECCO-konferensen i Barcelona i slutet av september. Här följer lite axplock från bröstcancerföreläsningarna, bland annat resultat från den neoadjuvanta p53-studien, en föreläsning om morgondagens bröstcancerbehandling och en varning för övertro på tumörmarkörer. Rapporten är gjord av professor **Jonas Bergh** och överläkare **Elisabet Lidbrink**, Karolinska universitetssjukhuset.

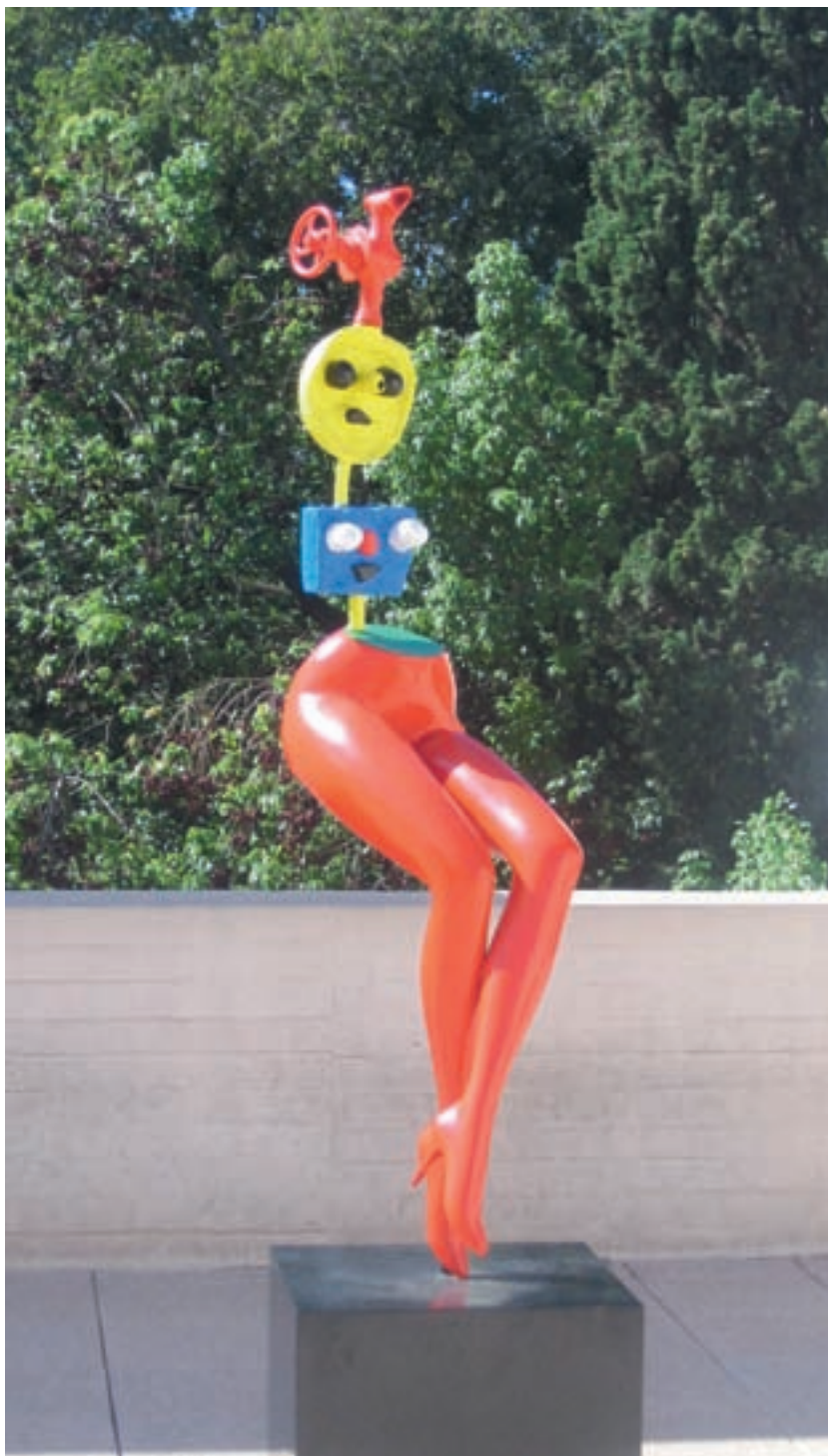


Bild 2. Juan Miro studerade tio år av sitt liv i Barcelona. Den mustiga kvinnoskulpturen markerar hans koppling till staden.

Barcelona, huvudstad i Katalonien, är en fantastisk stad med en rik kultur och vackra badbara stränder. Staden fick en rejäl upprustning i samband med OS 1992. Barcelona är nog mest känd för sina märkliga hus ritade av jugendarkitekten Antoni Gaudi. Hans skapelser finns över hela staden. Han tillbringade sina sista år i den ofullbordade kyrkan

La Sagrada Familia, som han fortsatte att rita på ända till sin död. Kyrkan skall vara klar till hundraårsminnet av Gaudis död år 2026 (bild 1).

Picasso och Miro har också anknytning till Barcelona och den mustiga kvinnoskulpturen av Miro får vara med som illustration av referatet från årets Ecco-konferens (bild 2).

P53-STUDIEN

EORTC:s studie 10994/BIG00-01, mer känd under namnet p53-studien, har genomförts av ett flertal länder i Europa som ett gemensamt projekt, där Svenska bröstcancergruppen deltog som en samarbetspartner. Drygt 18 050 patienter randomiserades i studien, varav 237 från Sverige, som därigenom blev det land som rekryterade näst mest patienter i studien.

Huvudmålsättningen i studien är att analysera förekomsten av en mutation i p53-genen visavi effekten av kemoterapi. Tidigare prekliniska studier och någon klinisk studie har visat att patienter med muterat p53-status har sämre effekt av konventionell kemoterapi och arbetshypotesen i projektet var att vissa av dessa patienter behöver taxanbaserad terapi.

Det finns dock en fransk studie som visar att om epirubicin ges i tillräckligt hög dos och med tillräckligt hög dosintensitet så har man god effekt på p53-muterade tumörer.

De patienter som kunde inkluderas i p53-studien var patienter med operabel bröstcancer eller lokalt avancerad bröstcancer där de svenska patienterna randomiserades mellan skräddarsydd och doseskalerad FEC (fluorouracil, epirubicin och cyklofosfamid) i sex kurer jämfört med tre kurer Taxotere (docetaxel) följt av ytterligare tre kurer med en kombination av epirubicin och Taxotere.

Utöver analys av p53-status var det bestämt att även så kallade RNA-expressionprofiler skulle analyseras visavi effekten av FEC-baserad terapi respektive taxanbaserad terapi. För att möjliggöra denna studie togs grovnåls-/mellanålsbiopsier från patienternas tumörer före start av terapi. Omhändertagandet var noggrant beskrivet och materialet skulle omgående infrysas för att bevara RNA så intakt som möjligt.

I en på ECCO-mötet beskriven substudie till p53-studien begränsades materialet till de patienter som hade evaluerats på EORTC:s datacenter fram till den 1 april 2005, tumörerna skulle vara östrogenreceptornegativa och icke av T4-tumörtyp och RNA skulle vara av god kvalitet och kvantitet.

1996 publicerade Potti och medarbetare en artikel i Nature Medicine som beskrev RNA-expressionsprofilernas känslighet och resistens för ett antal humana

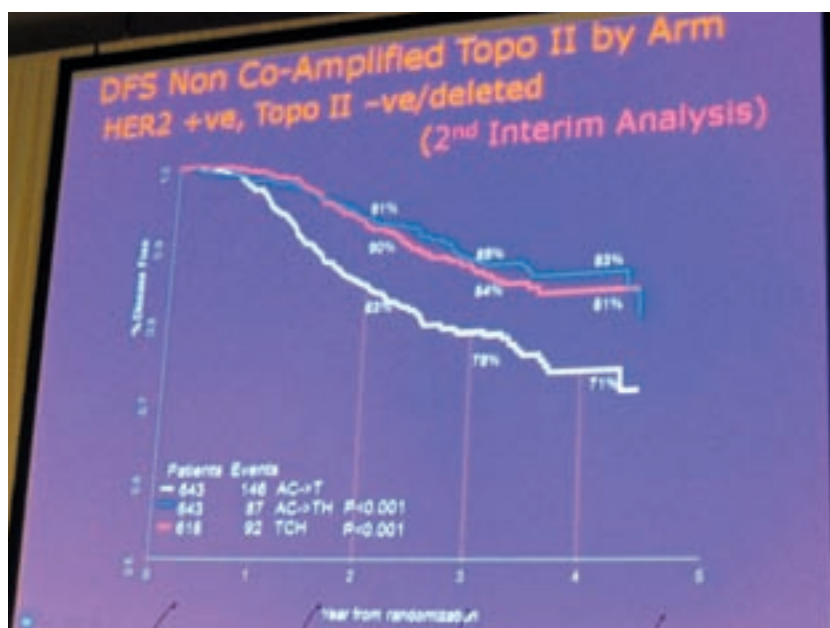


Bild 3. Det gick ganska bra för alla kvinnor med tumörer som var coamplifierade för HER2 och topo II oavsett behandlingsarm. Kvinnor som inte var coamplifierade hade avsevärt sämre sjukdomsfri överlevnad om de inte fick trastuzumab.

cellinjer, där de utnyttjade expressionsdata av RNA från amerikanska Affymetrix. Det prediktiva värdet av signaturen för docetaxel, adriamycin, 5-FU (fluorouracil) och cyklofosfamid bestämdes. Med dessa cellinjedata bestämdes en prediktor för FEC-baserad terapi respektive en prediktor för docetaxel/epirubicin.

Totalt 125 patienter som ingick i P53 studien identifierades, 66 i FEC-armen och 59 i docetaxel/epirubicin-armen.

Med den FEC-signatur som etablerades enligt ovan fann man ett positivt prediktivt värde på 68 procent och ett negativt prediktivt värde på 96 procent på de kliniska proven från de patienter som behandlats i den gruppen. För patienter som behandlades i docetaxel/epirubicin-gruppen var det positiva prediktiva värdet 71 procent och det negativa prediktiva värdet 92 procent.

Möjligheten till en patologisk komplett remission är alltså mer än 2/3 om man har en FEC- respektive docetaxel/epirubicin-signatur. Möjligheten till komplett remission om man saknar dessa signaturer är alltså 4 respektive 8 procent.

FEC- respektive docetaxel/epirubicin-signaturerna var signifikanta i multivariata modeller.

Detta är en av de första analyserna av p53-studien. En valideringsstudie på ungefär 180 patienter med ER-negativa tumörer planeras. Ytterligare uppföljning

av patienterna behövs givetvis också för att se om en patologisk komplett remission hos de patienter som har respektive signatur också ger en förbättrad långtidsöverlevnad.

Dessa data indikerar också möjligheten att identifiera patienter som har tumörer som vare sig har en gensignatur för FEC eller docetaxel/epirubicin, där alltså möjligheten till patologisk respons utifrån denna första preliminära studie är mycket låg. Dessa patienter skulle givetvis lämpa sig utmärkt väl att inkluderas i studier där man använder sig av andra droger med syftet att identifiera möjligheten till respons på gensignaturer för dessa nya droger.

Docent Thomas Hatschek med medarbetare planerar en neo-adjuvant studie som fått namnet Promix. Denna studie kommer att möjliggöra validering av gensignaturer för docetaxel/epirubicin och för bevacizumab. Man kommer också att undersöka vilka röntgenologiska metoder som bäst och snabbast identifierar responders och icke-responders.

SNABBT FRÅN LABB TILL KLINIK

D. Cameron, Edinburgh, UK redogjorde för kunskapsläget kring trastuzumab. Den första artikeln om tillväxtfaktorn HER2 publicerades 1984, för 21 år sedan, i Nature och 2005 presenterades data som visade på trastuzumabs nytta för kvinnor med HER2-positiv bröst-

cancer. Det är onekligen en snabb utveckling från laboratorium till klinik.

Intressanta data var också analysen av topoisomeras II i tumörvävnad hos deltagarna i den adjuvanta trastuzumabstudien (BCIRG 006). 2 990 tumörer av 3 222 analyserades med avseende på topoisomeras II. Sjukdomsfri överlevnad var signifikant bättre ($p < 0,001$) för de som var coamplifierade för HER2 och topo II ($n = 1 057$), 84 procent, jämfört med de icke coamplifierade ($n = 1 933$), 78 procent, oavsett kemoterapi.

När man analyserade de coamplifierade separat fann man att det gick ganska bra för alla oavsett behandlingsarm. Sjukdomsfri överlevnad skiljde sig inte signifikant oavsett vilken av de tre behandlingarna som givits: AC följt av T, AC följt av TH eller TCH (AC = adriamycin plus cyklofosfamid, T = docetaxel, H = trastuzumab, C = carboplatin). Kvinnor med tumörer som inte var coamplifierade hade avsevärt sämre sjukdomsfri överlevnad om de inte fick trastuzumab (bild 3).

Det är alltid ett nöje att lyssna på Martine Piccart från Bryssel, Belgien. Nu utvecklade hon sina synpunkter på morgondagens bröstcancerbehandling. Hon beskrev de stora genombrotten för kemoterapi: Bot av choriocarcinom med metotrexat 1956. Bot av testikelcancer 1960, akut lymfatisk leukemi 1964 och lymfom 1967-69 med kombinationskemoterapi.

År 2000 kom genombrottet med målriktad behandling med Glivec till gistumörer och kronisk myeloisk leukemi. 2005 blev det uppenbart att trastuzumab ändrade prognosen till det bättre för kvinnor med HER2-positiv bröstcancer. Tyvärr har sedan en viss besvikelse infunnit sig avseende målriktade behandlingar av många cancerformer. Man skjuter i blindo (bild 4).

Vägen till framgång inom bröstcancerbehandlingen går enligt Martine Piccart snarare via microarrayteknik. Att dela in bröstcancertumörer i de fyra grupperna basal like, HER2-positiv/ER-negativ, luminal A och luminal B ger bättre besked om prognos och behandling och kommande studier bör vara baserade på denna indelning.

Användandet av genexpressionssignaturer som Rotterdam, Amsterdam och "21 gene recurrence score" har sina pro-

blem. Hur reproducerbar är egentligen tekniken? Det finns bara små studier baserade på arkivmaterial. Martine Piccart ställer den kloka frågan: Vilka bröstcanceropererade kvinnor kan slippa kemoterapi?

Två viktiga studier för att besvara denna fråga är MINDACT och Tailor X, där man tittar på genexpressionsprofiler på 6 000 respektive 10 500 patienter. Slutbilden från föreläsningen inger hopp om att microarraytekniken skall bidra till att varje patient får rätt behandling och att man minskar risken för överbehandling (bild 5).

GEFITINIB FÖRBÄTTRAR EFFEKT

B. Corkery, Dublin, Irland, visar att gefitinib förbättrar effekten av kemoterapi hos trippelnegativa bröstcancertumörer. Med microarrayteknik ser man att trippelnegativa brösttumörer vanligen är av typen basal like (54 procent). Prognosen är dålig för denna tumör som oftast överuttrycker EGFR (epidermal growth factor receptor).

I den här studien såg man att gefitinib, som är en EGFR-hämmare, förbättrade



Bild 4. Efter de framgångsrika åren med Glivec till gistumörer och kronisk myeloid leukemi och trastuzumab till kvinnor med HER2-positiv bröstcancer har en viss besvikelse infunnit sig avseende målriktade behandlingar av många cancerformer. Man skjuter i blindo.

den cytotoxiska effekten av carboplatin. Studien var gjord på cellinjer. Det lär dröja innan man kan säga om det är en väg att förbättra utgången för denna allvarliga tumörform.

Bröstcancerincidens i relation till hormonreceptorstatus i Danmark 1994-2005.

En intressant kartläggning av det danska bröstcancermaterialet presentera-

Denna symbol står för effektivitet



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

Indikation: Långvarig svår opioidkänslig smärta såsom smärta vid cancer. Narkotiskt analgetikum, NO2A A05. ♦ Beroendeframkallande medel. Iakttag största försiktighet vid förskrivning av detta läkemedel. Vid behandling med OxyContin® (oxikodon) kan reaktionsförmågan nedsättas. Detta bör beaktas då skärpt uppmärksamhet krävs, t ex vid bilkörning. OxyContin® depottabletter 5 mg, 28 st. 10 mg, 20 mg, 40 mg och 80 mg, 28, 50 och 98 st. ®: OxyContin är ett registrerat varumärke. För mer info se www.fass.se OxyContin® depottabletter ska sväljas hela, får ej tuggas, delas eller krossas.

Ref: 1. Mucci-LoRusso P et al. Eur J Pain 1998; 2:239-49. 2. Staahl C et al. Pain. 2006; 123:26-36. 3. Staahl C et al. Scand J Gastroenterol. 2007; 42:383-90.



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

OxyContin®
oxikodon



Bild 5. Slutbilden från föreläsningen inger hopp om att microarraytekniken skall bidra till att varje patient får rätt behandling och att man minskar risken för överbehandling.

des av J Bigaard, Rikshospitalet, Köpenhamn (Bröstcancerincidens i relation till hormonreceptorstatus i Danmark 1994–2005). Faktorer som kan ändra östrogenreceptorstatus (ER-status) med tiden är förändringar i levnadsmönster: antal barn, ändrad vikt, ändring av alkoholin- tag och användande av HRT (hormon- behandling).

Registrering av bröstcancer har på- gått sedan 1977 inom ramen för Danska bröstcancergruppen (DBCG), som räknar med att registret omfattar 95 procent av alla tumörer. De har analyserat mer än 30 000 tumörer från 1996 till 2005 (kvinnor över 80 år exkluderade). ER-analyserna var gjorda med immuno- histokemisk färgning och allt över 10 procent har räknats som ER-positivt.

Bröstcancerincidensen ökade över ti- den och ökningen gällde enbart de hor- monreceptorpositiva tumörerna. Åren 1996–2000 var 74,5 procent ER-positiva och åren 2001–2005 var 80,3 procent ER-positiva. Statistiken gällde de drygt 28 000 där ER-status var känt. ER var okänt i 6,6 procent av fallen. ER-status var oförändrat över tiden hos de yngsta kvinnorna, de under 35 år ($p=0,93$). Man fann en signifikant skillnad i ER-status hos alla över 35 år med stigande ER över tiden i jämförelse mellan perioderna 1996–2000 och 2001–2005 ($p<0,01$).

Varför man ser en ökning av de ER- positiva tumörerna vet man inte men

mest troligt beror det på det ändrade levnadsmönstret. Tyvärr redogjorde inte föreläsaren för validiteten av ER-testet, det skulle ju kunna vara så enkelt att testen blivit känsligare och att man där- för ser fler ER-positiva tumörer!

VARNING FÖR ÖVERTRO

Ett inslag presenterades om tumörmar- körer av olika slag. D F Hayes, Ann Ar- bor, USA, höll en härligt kritisk presen- tation med många varningar för övertro på behandlingar och möjligheter att för- utsäga nyttan för den enskilde patienten.

En dålig tumörmarkör är precis lika då- lig som en behandling där dos, effekt och nytta är okända! En sådan drog ut- sätter man inte sin patient för och en dålig tumörmarkör borde också vara portförbjuden.

Frågan "Hur mycket tilläggsnytta skall man se av en behandling för att rättfärdiga användandet?" blir olika be- svarad av patient och läkare. Studier har visat att patienten ofta är beredd att ta en stor risk för liten nytta. Fyrtiosju pro- cent av de tillfrågade patienterna uppgav att de var beredda att bli behandlade i sex månader med CMF-kur mot att en procent av de behandlade hade överlev- nadsnytta av behandlingen.

För att kunna ta ställning och fatta beslut om sin behandling har patienter- na olika möjligheter via nätet. De kan gå in på hemsidor som Adjuvant on line, Numeracy, Decision board och på ASCO tumor marker guidelines panel för att sedan ta beslut om sin behandling till- sammans med sin läkare.

Konklusionen av Hayes härliga före- läsning var att det fortfarande är kaos i frågan om tumörmarkörer, med kvarstå- ende förvirring för patient och för be- handlande läkare.

J. Crown redogjorde för en uppdater- ing av effektdata och microarrayanalys från en studie där lapatinib givits som tillägg till capecitabin till patienter med spridd HER2-positiv bröstcancer.

Lapatinib i kombination med capeci- tabin förlänger tid till progression med



Bild 6. Konferensdeltagarna trollbinds av en 3d-föreställning på utställningen.

6,2 månader vid spridd HER2-positiv bröstcancer där trastuzumabresistens föreligger, jämfört 4,3 månader med enbart capecitabin (HR 0,57, $p < 0,001$). Man har också analyserat genexpressionsmönstren i tumörerna. Resultaten beäste nyttan av att ge lapatinib i kombination med capecitabin och styrkte tidigare resultat att lapatinib minskar risken för hjärnmetastaser. Man fann också en specifik genprofil som predikterade respons av kombination lapatinib och capecitabin

Renata Duchnowska, Military Institute, Warszawa, Polen, visade att risken för hjärnmetastisering är mycket hög vid HER2-positiv spridd bröstcancer. Den kumulativa risken att utveckla hjärnmetastaser efter ett år var 17 procent och efter två år hade 31 procent fått hjärn-

Kriterier för en god tumörmarkör enligt Hayes

1. Its use is clearly described.
2. The magnitude of effect for that use is sufficiently large that clinical decisions based on the data result in outcome that are acceptable.
a/ Greater chance for benefit.
b/ Smaller toxicity risk.
3. The estimate of that magnitude of effect is reliable.
a/ Assay is reproducible.
b/ Clinical trial/marker design is appropriate.
c/ Results are validated in subsequent well-designed studies.

Vi lämnar Hayes kriterier översatta, en översättning kan så lätt ta bort nyanserna i Hayes ord.

metastaser. Risken var högre hos premenopausala kvinnor och för lobulär bröstcancer. Onekligen höga siffror som gör att intresset för substanser som passerar blod-hjärnbarriären bara ökar.

Sist men inte minst en rapport om kardiotoxicitet av antracykliner av M Ryberg, Herlevs sjukhus, Köpenhamn, Danmark. 11,4 procent av patienterna utvecklade kardiotoxicitet av högre grad än NYHA II. Kardiotoxiciteten var högre än beräknat och sågs vid lägre doser än förväntat, klart associerat till högre ålder, mediastinal strålbehandling och tidigare återfall som behandlats med hormoner. 5 procent risk för kardiotoxicitet fann man redan vid en dos av 806 mg/kvadratmeter för 40-åringar, 739 mg för 50-åringar, 673 mg för 60-åringar och 609 mg för 70-åringar.

ELISABET LIDBRINK, ÖVERLÄKARE, RADIUMHEMMET KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, SOLNA



JONAS BERGH, PROFESSOR, RADIUMHEMMET, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, SOLNA



Procren Depot
Förfylld spruta 11,25 mg

PROCREN[®]
DEPOT
LEUPRORELIN

Enkel GnRH-administrering!



Indikation: Prostatacancer i avancerat stadium då orkidektomi ej anses indicerad. **Dosering:** Den rekommenderade dosen för subcutan injektion är 11,25 mg en gång var tredje månad. Behandlingen bör ej avbrytas vid remission eller förbättring. **Förpackning:** Procren Depot 11,25 mg förfylld spruta består av en förfylld spruta med 23 G nål och två st spritsuddar. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot leuprorelin, liknande nonapeptider, eller något hjälpämne. Receptbelagt läkemedel, pris 3505 kr. **För fullständig produktinformation, se www.fass.se**

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

Abbott
A Promise for Life

Akut myeloisk leukemi, AML, är fortfarande en sjukdom med hög dödlighet och låg andel långtidsöverlevande. Men kunskapen om sjukdomen har ökat påtagligt under det senaste decenniet. Här ger biträdande överläkare **Sören Lehmann**, Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge, en översikt över den nu snabbt ökade kunskapen om AML-sjukdomens biologi och hur dessa kunskaper används och kan komma att användas för att uppnå bättre behandlingsresultat vid AML.

”

Vi lär oss successivt mer om mekanismerna för hur de redan kända cytogenetiska avvikelserna vid AML orsakar leukemi. Frågan är hur denna ökade kunskap kommer patienterna till godo.”

Ökade kunskaper om patogenesen bakom AML

HUR KOMMER DET PATIENTEN TILL GODO?

Med dagens kunskap om akut myeloisk leukemi, AML, förefaller det självklart att se den som en genetiskt heterogen sjukdom. Heterogeniciteten avspeglar sig dock inte i behandlingsstrategin som fortfarande är påfallande uniform. Detta bör tyda på att vi har en lång väg att gå innan behandlingen tar hänsyn till den heterogenitet som sjukdomen uppvisar och som vi nu snabbt får nya kunskaper om.

Denna diskrepans kan trots allt uppfattas som inspirerande och hoppingsvande med tanke på den fortfarande överlag mycket dåliga prognosen för AML-gruppen i sin helhet, med en mycket låg andel långtidsöverlevande patienter. Det finns alltså potentiellt stora framsteg att göra.

HUR OMSÄTTS KUNSKAPEN?

På en tidsaxel kan vi se hur kunskapen om AML har exploderat under de senaste decennierna. Från det att leukemibegreppet introducerades i mitten av 1800-talet, via distinktionen mellan akut och kronisk leukemi i slutet av samma sekel och upptäckten av de cytogenetiska avvikelserna i AML-celler på 1970-talet och fram till dagens snabbt ökade kunskaper om nya mutationer.

Vidare lär vi oss också successivt mer om mekanismerna för hur de redan kända cytogenetiska avvikelserna vid AML orsakar leukemi. Frågan är hur denna ökade kunskap kommer patienterna till godo. Detta bör rimligen vara en huvudsaklig drivkraft bakom den betydande kunskapsinhämtning som nu sker.

Man kan se två huvudsakliga sätt på vilka kunskapen för närvarande omsätts i omhändertagandet av AML patienterna. Den ena är att vi använder de nya mutationerna som instrument när vi riskindelar patienterna i olika prognosgrupper, en indelning som sedan har betydelse för valet av behandlingen av patienterna. Ofta rör det sig om vilka patienter som skall genomgå en allogen stamcellstransplantation.

Den andra och potentiellt mer lovande utvecklingen är att ta fram läkemedel som specifikt riktar sig mot celler med en viss mutation.

I dag ser vi utvecklingen av AML hos en patient som en flerstegsprocess där en blodcell, sannolikt en hematopoetisk stamcell, under tiden ackumulerar allt

fler genetiska aberrationer till dess att cellklonens egenskaper förändras på så sätt att den leukemiska fenotypen uppstår. Hur många genetiska "hits" eller mutationer som krävs för leukemiutveckling är oklart men sannolikt krävs i vissa fall relativt få medan det i andra fall krävs många.

Denna artikel avser att ge en översikt över den nu snabbt ökade kunskapen om AML-sjukdomens biologi och hur dessa kunskaper används och kan komma att användas för att uppnå bättre behandlingsresultat vid AML. Även vilka praktiska konsekvenser detta kan få till exempel för de laboratorier som utför mutationsanalyserna diskuteras.

STAMCELLSBEGREPPET

Hur kan vi förklara att leukemiutveckling hos en individ kan föregås av en typisk "AML-aberration" i blodceller hos samma patient med över 10 år samt att mediantiden från exposition av en mutagen till uppkomst av en sekundärleukemi är 5 till 7 år?

En rimlig förklaring är att dessa mutationer uppstår i en hematopoetisk stamcell som förmår hålla den muterade

genotypen levande och att det med tiden adderas allt fler genetiska aberrationer i cellklonen till dess att en leukemi uppstår. Bild 1 visar schematiskt hur hematopoetiska stamceller transformerar och orsakar stopp i utmognaden av de mer differentierade blastcellerna och hur detta leder till utveckling av leukemi.

På senare år har man visat att endast en mycket liten population celler från patienter med AML förmår repopulera immuninkompetenta möss så att dessa utvecklar leukemi. Detta har tagits som bevis för att AML-sjukdomen underhålls av en liten cellpopulation med stamcellskaraktäristika.

Denna population celler utgör endast 0,2–100 celler per miljonen leukemiska blastceller hos en patient och har en fenotyp som till största delen överensstämmer med normala hematopoetiska stamceller. Deras fenotyp har kunnat beskrivas som CD34⁺, CD38⁻, CD71⁻, HLA-DR⁻, CD90⁺, CD117⁺ and CD123⁺ varav de tre sist uppräknade markörerna skiljer sig i uttryck mellan normala och leukemiska stamceller.

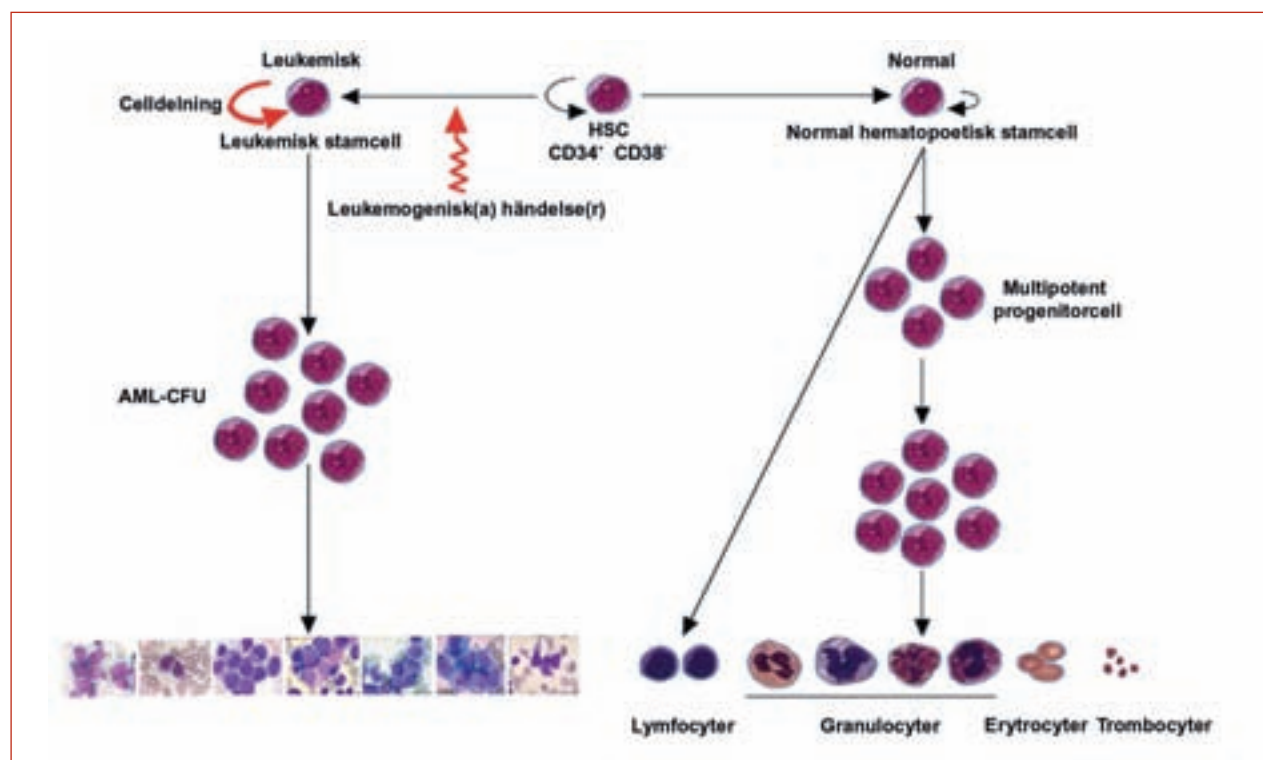
Man har även visat att leukemiska stamceller uppvisar högre nivåer av NF-

κB aktivitet jämfört med de normala stamcellerna vilket gör NF-κB-inhibitorer, som proteasomhämmare till en intressant kandidat för nya behandlingsstrategier.

Den leukemiska stamcellen har många egenskaper gemensamt med den normala stamcellen. Den normala hematopoetiska stamcellen har i sig utrustat sig med skyddande mekanismer som möjliggör att den kan förse oss med ett fungerande blodsystem för hela livet. Därför måste stamcellspopulationen vara mycket resistent mot olika typer av yttre påverkan. Bland annat skyddar sig den genom att ligga vilande utan celledelning och klarar sig på så sätt undan från den exponering som mitosen innebär.

Dessa skyddande karaktäristika delar den leukemiska stamcellen med den normala. Det har visat sig att leukemiska stamceller är betydligt mer resistent mot cellgifter in vitro och att de har ett starkare uttryck av markörer för cytotatikaresistens än den stora bulken av blastceller. Den höga återfallsfrekvensen vid AML beror sannolikt på att vi inte förmår få bort de leukemiska stamcellerna trots att vi eliminerar betydligt

TRANSFORMATIONEN TILL EN LEUKEMISK STAMCELL



Figur 1. Bilden illustrerar den leukemiska transformationen av en hematopoetisk stamcell till en leukemisk stamcell. Till höger ses schematiskt den normala hematopoesen och de celler som den ger upphov till. Till vänster sker en ansamling av omogna leukemiska blaster på grund av förändringar i den transformerade stamcellen.

breast friends

Amelia Adamo,
chefredaktör för M Magasin

"Som journalist har jag skrivit om bröstcancer i många år. Bröstcancer är en dödlig sjukdom som skapar oro. Ska man skriva om den måste man ta reda på massor för att skingra rädslan. Jag har använt min roll som journalist och opinionsbildare till att sätta bröstcancer högt upp på den politiska agendan."

Cecilia Wilhelmsson,
skådespelerska från Göteborg

"När jag drabbades av bröstcancer så blev jag förvånad över att det fanns flera olika mer eller mindre aggressiva former av bröstcancer. Därför finns ett enormt behov av information. De viktigaste frågorna kommer knappast när man är hos doktorn. Amelia har spridit oändligt mycket information om bröstcancer via sina tidningar. Hon är hela Sveriges Breast Friend."



Vad kan man göra för att stötta sin bröstcancersjuka vän?

Vi på Roche vill gärna lyfta fram vårt internationella projekt Breast Friends. Projektet går ut på att belysa hur viktigt det är med stöd och engagemang från en medmänniska när en kvinna drabbas av bröstcancer. Det kan vara en vän, släkting, eller en person inom vården. Det viktigaste är att det finns någon där som hon kan prata med, någon som kan få henne att släppa sjukdomen för ett tag.

På hemsidan www.breastfriends.se finns information om vad en Breast Friend är, och vad man kan göra för att bli en Breast Friend. Berätta gärna för andra om kampanjen Breast Friends.

KLASS I- OCH KLASS II-MUTATIONER VID AML

TYP 1-MUTATIONER	TYP II-MUTATIONER
Muterade gener: FLT3 RAS C-KIT C-FMS JAK2 PTPN11	Translokationer: PML-RAR α PLZF-RAR α AML1-ETO (RUNX1-MTG8) CBF β -MYH11 RUNX1-EVI1 MLL-fusionsgener Hoxgen-fusioner Muterade gener: Pu.1 CEBPA AML1 (RUNX1)

mer än 99,9 procent av alla leukemiska blaster hos en patient.

Konsolideringbehandlingsens mål blir enligt denna modell att eliminera de kvarvarande leukemiska stamcellerna efter induktionsbehandlingen.

Man förvänas över att det bedrivs så lite forskning på leukemiska stamceller med tanke på deras potentiellt mycket stora betydelse. Den viktigaste orsaken är med all sannolikhet det faktum att de leukemiska stamcellerna är så få till antalet. Att man från en patient endast erhåller ett antal på runt 10^4 till 10^5 leukemiska stamceller innebär självklart svårigheter vid studier av till exempel genuttryck. Om vi i framtiden skall kunna öka chansen till bot för AML-patienterna bör kunskapen om de leukemiska stamcellerna öka. Ett viktigt mål blir att komma underfund med hur de leukemiska stamcellerna undgår den behandling som vi i dag ger och hur vi kan nå dem med nya behandlingsstrategier.

TVÄSTEGSMODELLEN VID AML

I takt med den ökade kunskapen om de genetiska förändringarna har det utkristalliserat sig ett mer eller mindre tydligt mönster. Man ser att det sällan förekommer mer än en mutation som påverkar differentieringen eller utmognaden av de hematopoetiska cellerna hos en och samma patient. På samma sätt förekommer mutationer som leder till förändringar av cellproliferation och/eller cellöverlevnad ofta endast av en typ.

Den första typen av mutationer brukar benämnas klass II-mutationer. Den

involverar normalt gener som kodar för transkriptionsfaktorer. Klass I-mutationer utgörs av mutationer som stimulerar cellernas proliferation och de involverar oftast generna till intracellulära signaleringssystem. Tabell 1 visar de former av klass I- och klass II-mutationer som förekommer vid AML.

Djurmodeller visar att en mutation av endera en klass I- eller klass II-typ inte självt räcker för att inducera en leukemi utan att ytterligare mutationer krävs. Klass I-mutationer av typ FLT3-ITD leder i djurmodeller oftast till något som liknar en myeloproliferativ sjukdom. Klass II-mutationer, som exempelvis transgena möss som uttrycker fusionsgenen AML1-ETO, leder klassiskt till olika typer av stopp i utmognaden inom granulocytopenesen.

När man däremot kombinerar en klass I-mutation med en klass II-mutation i djurmodeller leder detta ofta till leukemier som kan likna den typ av leukemi man ser hos patienter med samma kombination av mutationer. Man kan även konstatera att vissa kombinationer av klass I- och klass II-mutationer oftare förekommer tillsammans. Till exempel förekommer t(15;17) ofta i kombination med FLT3-ITD, NPM1 mutation med FLT3-ITD, inv(16) med KRAS-mutation eller KIT-mutation och så vidare.

DIFFERENTIERINGSSTOPP

Ett klassiskt exempel på differentieringsblockad vid AML är de förändringar som uppstår vid akut promyelocyt leukemi (APL) där fusionsproteinet

PML-RAR α leder till en störning av RAR α -genens normala funktion, vilken normalt aktiverar gener som driver utmognaden vidare från promyelocytstadiet. När dessa gener inte kan aktiveras på grund av förekomsten av fusionsproteinet stannar cellernas utveckling i promyelocytstadiet. Att RAR α är den viktiga genen i translokationen visas bland annat av att RAR α kan fusionera med andra gener, som PLZF, STAT5 och NuMA och även då orsaka APL. Hur denna blockering kan brytas med all-trans-retinoic acid (ATRA) och därigenom användas terapeutiskt diskuteras nedan.

En annan av de återkommande translokationerna vid AML är t(8;21). Denna translokation ger upphov till en fusionsgen, Runx1-MTG4 eller AML1-ETO, vilken på ett motsvarande sätt ger upphov till ett block i differentieringen. Detta stopp sker dock på ett tidigare stadium i granulocytopenesen jämfört med vid APL.

Man har visat i musförsök att introduktion av enbart AML1-ETO-fusionsgenen inte ensamt leder till leukemi. AML1-ETO-mutationen måste kombineras antingen med exposition av en mutagen som exempelvis ENU, alternativt en annan AML-mutation, till exempel FLT3-ITD eller TEL-PDGFR β .

Intressant nog kan just AML1-ETO bidra till så väl blockad av differentiering som ökad proliferationsaktivitet, dock inte tillräckligt för att leukemiovandla cellerna. Det är speciellt intressant att AML1-ETO kan påverka cell-

proliferationen av leukemiska stamceller vilket möjligen kan erbjuda en modell för hur leukemiklonen kan expandera och konkurrera ut den normala hematopoesen.

Ett annat exempel på en fusionsgen som leder till blockering av differentieringen är CBF β -MYH11 som uppstår genom en inversion av kromosom 16. CBF β , som kodar för ett protein som normalt dimeriserar med AML1 och CBF β -MYH11 kan ses som ett parallellfall till AML1-ETO-translokationen och delar många likheter med denna. Dessa två typer av leukemier som antingen uppvisar AML1-ETO eller CBF β -MYH11 brukar benämnas "core binding"-leukemier då de involverar så kallade "core binding factors".

Gemensamt för de tre ovan nämnda translokationerna är att de involverar stora transkriptionskomplex, som styr transkriptionen av målgener som normalt reglerar differentiering och utmognad inom hematopoesen. Fusionsproteinerna leder till att dessa transkriptionskomplex drar till sig proteiner som orsakar deacetylering av histoner och därmed hämning av den normala transkriptionen.

Ett intressant fynd är att fusionsgenerna även drar till sig DNA-metylerande proteiner vilket kan leda till en hämning av uttrycket av målgenerna som då blir oberoende av hämningen från fusionsproteinerna.

Andra mutationer som påverkar differentieringen är till exempel punktmutationer av Pu.1, CEBPA och AML1, samt fusioner och genrearrangemang som involverar hox-gener och MLL. CEBPA (CCAAT/enhancer-binding protein α) är en transkriptionsfaktor som har betydelse för normal differentiering inom granulocytopoesen. Mutationer i denna gen förekommer hos cirka 5 procent av AML-patienterna. CEBPA-mutationer är signifikant korrelerad till förbättrad komplett remissionsfrekvens, sjukdomsfri överlevnad och total överlevnad.

MLL-genen med lokalisering på kromosom 11 är ofta involverad i translokationer. Över 40 fusionsparter finns beskrivna men de förekommer oftare vid akut lymfoid leukemi (ALL) än vid AML. I 6-10 procent av fallen av AML med normal karyotyp förekommer så

kallade partiella tandemduplikationer av MLL (MLL-PTD). Dessa mutationer är korrelerade till kortare remissionfrekvens och försämrad överlevnad.

Mutationer i AML1, en gen som även engageras i AML1-ETO-translokationen, förekommer till knappt 10 procent vid AML. Det finns ett ärftligt tillstånd med en medfödd mutation av AML1-genen, FDP/AML (familial platelet disorder with predisposition to AML). Denna sjukdom ger ökad risk för AML men leukemi utvecklas inte hos alla och latentstiden är relativt lång, vilket talar starkt för att ytterligare mutationer krävs för utveckling till AML.

AKTIVERING AV PROLIFERATION

Den klassiska typen av klass I-mutationer vid AML är aktiverande mutationer i gener som kodar för tyrosinkinaser. Exempel på sådana gener är FLT3, FMS och c-KIT. RAS-mutationer utgör en annan typ av aktiverande mutationer och de leder till nedströms aktivering av i stort sett samma intracellulära signaleringssystem.

Som nämnts ovan förekommer oftast endast en typ av proliferationsaktiverande mutation i en och samma patient, vilket talar för att de är komplementära och ger upphov till likartade cellulära effekter.

Även kromosomtranslokationer kan orsaka konstitutionellt aktiverade tyrosinkinaser. Detta är relativt ovanligt vid AML men här utgör BCR-ABL-fusionen vid kronisk myeloisk leukemi (KML) det klassiska exemplet. Hämning av den aberranta tyrosinkinasaktiviteten vid KML med tyrosinkinashämmaren imatinib har fått stå modell för en framgångsrik strategi att utnyttja tyrosinkinasaktivitet som mål för leukemibehandling. Detta kommer att diskuteras nedan.

Den vanligaste muterade genen vid AML är FLT3, vilken förekommer i 30 till 35 procent av AML-fallen. FLT3-mutationerna kan indelas i två typer. Den vanligaste är en internal tandem duplication (ITD) av juxtamembrandomänen. Denna mutation leder till konstitutionell aktivering av FLT3 vilket i sig aktiverar RAS-, MAPK- och STAT-systemen och leder till ökad proliferation och minskad apoptos hos cellerna.

I 5–10 procent av fallen förekommer en punktmutation som på ett liknande sätt ger upphov till en konstitutionell aktivering. Förekomst av FLT3-ITD är associerat med dålig prognos, vilket även har betydelse för behandlingsval (som diskuteras senare).

c-KIT uttrycks normalt i 60–80 procent av AML-fallen. Mutationer förekommer i olika exoner, men den vanligaste mutationen uppstår i kodon 816 och ger upphov till en aktivering av c-KIT med mer än 10 gånger. Imatinib hämmar normalt c-KIT men inte den vid AML vanligaste muterade typen.

RAS-mutationer ses i cirka 30 procent av AML-patienterna. Den vanligaste typen är mutationer i NRAS följt av mutationer i KRAS. HRAS-mutationer är ovanliga vid AML. RAS-mutationer leder till liknande cellulära effekter som mutationer i tyrosinkinaser men är egentligen en familj av små så kallade G-proteiner.

RAS-systemet kan hämmas med så kallade farnesyltransferasinhämmare. RAS befinner sig nedströms tyrosinkinasreceptorer som FLT3 och c-KIT och aktiveras av dessa.

ANDRA MUTATIONER

Mutationer i nucleophosmin 1-genen (NPM1) ses i upp till 50 procent av patienter med normal karyotyp och utgör den vanligaste kända mutationen i denna AML-subgrupp. NPM1-mutationer är associerade till kvinnligt kön, ökade LD-värden och höga LPK- och trombocytnivåer.

När NPM1 är muterat lokaliseras det cytoplasmiskt vilket även kan användas som surrogatmarkör för mutationen. Förekomst av NPM1-mutation är signifikant korrelerat till förbättrad överlevnad om patienten är negativ för FLT3-ITD. Detta har även fått kliniskt värde vilket kommer att diskuteras nedan.

Mekanismerna för hur mutationer i NPM1-genen ger upphov till AML är fortfarande oklara. P53 är den vanligaste muterade genen vid solida tumörer, men p53-mutationer förekommer även i 5–15 procent av AML-fallen. P53-mutationer diskuteras nedan i samband med stycket om målsökande behandlingar.

”Ett viktigt mål blir att komma underfund med hur de leukemiska stamcellerna undgår den behandling som vi i dag ger och hur vi kan nå dem med nya behandlingsstrategier.”

Man har kunnat definiera olika AML-grupper utifrån specifika uttryck av antingen enstaka gener eller grupper av gener. Att man kan urskilja de redan kända cytogenetiska subtyperna med genuttrycksanalyser har visats av flera forskargrupper. Det vill säga celler som bär en viss cytogenetisk avvikelse eller mutation uttrycker ett mönster av gener på ett specifikt sätt.

Frågan är dock vad detta har för kliniskt värde då ju den cytogenetiska avvikelsen eller mutationen redan definierar patientgruppen.

Ett mer användbart sätt att utnyttja den nya arrayteknologin är att ta fram genuttrycksprofiler som kan definiera grupper av patienter med en viss prognos inom eller utanför redan nu befintliga prognosgrupper.

Patienter med normal karyotyp är speciellt intressant för en sådan uppdelning då gruppen är stor och heterogen. Ett antal studier har genomförts på denna patientkategori och vissa framsteg har gjorts. Dock förefaller de genuttrycksprofiler man finner till viss del fortfarande avspeglar förekomsten av nu kända mutationer som exempelvis FLT3-ITD. Genuttrycksanalyser hos patienter med t(8;21) och inv(16) har dock kunnat identifiera grupper av patienter med dålig prognos som varit oberoende av förekomst av KIT-, FLT3- och NRAS-mutationer.

Uttrycket av vissa specifika gener har visat sig korrelera till prognosen hos patienter med normal karyotyp. Speciellt intresse har uttrycket av BAALC tilldra-

git sig och genen har visat sig vara en oberoende riskfaktor vid AML. Studier har visat att allogen stamcellstransplantation kan förbättra prognosen för patienter med högt BAALC uttryck.

En annan gen vars uttryck har föreslagits kunna spela en roll för riskindelning hos patienter med normal karyotyp är ETS-related gene (ERG) där överuttryck visade sig vara en oberoende riskfaktor för överlevnad.

Att genuttrycksanalyser inte fått någon vidare spridning vid rutindiagnostik av AML har flera orsaker. Dels ter sig förändringar på DNA-nivå i form av mutationer och kromosomavvikelser som mer stabila och logiska att studera vid en sjukdom som anses uppkomma i huvudsak genom förändringar på gen-nivå. Dessutom erbjuder tekniken problem då resultaten kan påverkas av hur proven hanteras, bland annat hur de transporteras och hur länge. Även svårigheter att standardisera genuttrycksanalyserna innebär ett hinder.

MÅLSÖKANDE TERAPIER

En behandling baserad på den genetiska subtypen ter sig eftersträvansvärd. Antingen försöker man utveckla en molekyl eller annan behandling som specifikt angriper leukemiceller, vanligen en viss muterad genprodukt. Alternativt finner man att en viss genetisk subgrupp svarar på en viss typ av behandling medan andra subgrupper inte gör det.

Grundtanken med den första idén är att behandlingen inriktar sig specifikt mot tumörcellerna och därigenom inte

ger samma biverkningar genom att de normala cellerna skonas. Detta är en sanning med modifikation då även normala celler, så väl hematopoetiska som icke-hematopoetiska, kan uttrycka gener som till exempel FLT3 och därför också kommer att bli påverkade av en FLT3-hämmare.

Motsvarande kan sägas om till exempel farnesyltransferasinhibitorer vid RAS-mutationer. Om behandlingen inriktar sig mot en muterad form av proteinet men inte alls påverkar den omuterade formen kan man tala om en verklig målsökande behandling i dess rena form, det vill säga att endast tumörceller påverkas.

En annan viktig fråga är vilken typ av mutation som lämpar sig som mål. Man eftersträvar normalt att slå mot en så kallad tidig mutation, det vill säga en mutation som uppstått tidigt i utvecklingen av sjukdomen och som finns i hela leukemipopulationen. Om behandlingen riktar sig mot en mutation som uppstår i en redan delvis eller fullt leukemiomvandlad cell kommer förstadiet eller celler i en tidig fas av sjukdomen att undgå behandlingen.

En annan fråga är om effekten av drogen är cytolytisk eller cytostatisk och hur den påverkar cellen i förhållande till dess position i cellcykeln. Enligt stamcellskonceptet är stamceller ofta vilande och därför svåråtkomliga för många cellcykelspecifika substanser. Man har till exempel visat att, trots till synes effektiv behandling med imatinib vid KML, undgår stamcellspopulationen av KML-celler eliminering.

Att finna behandlingar som specifikt eliminerar den muterade leukemiska stamcellen måste anses vara ett ultimatum om man vill bota AML med en modern terapi.

Nedan ges exempel på hur man försöker utforma behandlingar som syftar till att påverka funktionen av ett visst protein som är förändrat genom en mutation. På så sätt utvecklade man det hittills mest lyckade exemplet på målsökande behandling vid en hematologisk malignitet, just imatinib vid KML.

Ett annat exempel på effektiv målsökande terapi där man först senare förstått mekanismerna är behandling med A-vitaminanalogen all-trans-retinoid acid (ATRA) vid AML med translokation t(15;17), det vill säga APL. Det står nu

klart att fusionsproteinet PML-RAR α blockerar det transkriptionskomplex som skall aktivera "retinoid responsive genes".

Denna blockering kan brytas genom farmakologiska doser av ATRA, vilket vid en normal RAR α -funktion endast kräver fysiologiska koncentrationer. Även arsenik har visat sig ha en dramatisk effekt vid APL och har nu tagit steget in i standardbehandlingen av denna sjukdom. Arsenik har inte visat sig vara effektivt in vivo vid andra former av AML. Varför just APL är så specifikt känslig för arsenik anses ännu vara ouppklarat. Det är inte otroligt att vi inom några år kan se APL behandlas vid diagnos med peroralt arsenik och peroralt ATRA.

Detta visar dock vilket specialfall som APL utgör även om förhoppningen är att APL skall kunna utgöra en modell för andra AML-subtyper.

Vad gäller behandling med ATRA vid AML av non-APL-typ har man i flera randomiserade studier inte sett någon förbättrad effekt. Nyligen har en grupp i Tyskland kunnat visa att just AML med NPM1-mutation har en signifikant bättre överlevnad när man ger ATRA tillsammans med den vanliga cellgiftsbehandlingen. Som argument för att man ser effekter i den senare studien men inte i de flesta av de andra som har genomförts, nämner man att upplägget för hur patienten exponeras för de olika läkemedlen skiljer sig.

I den tyska studien går man in med ATRA först efter tre dagars behandling med cytostatika medan man i de andra studierna börjar samtidigt med drogerna. Detta är inte en helt okontroversiell förklaring men den stöds av in vitro-data där ATRA kombinerats på olika sätt med cytostatika.

FLT3-BLOCKARE I KOMBINATION

Bland molekylärt målsökande behandlingar som kommit ut i kliniska försök bör FLT3-blockarna nämnas. Av dessa har CEP-701 och PKC412 kommit längst i kliniska försök. I båda fall ser man ofta en viss, men övergående, effekt på sjukdomen, vanligast beskrivet som en reduktion av antalet blaster perifert eller i benmärgen. Dock står det klart att båda substanserna måste kombineras med andra terapier för att ta en plats i

behandlingsarsenalen. För närvarande pågår studier av kombinationer med konventionella cytostatika för både CEP-701 och PKC412.

På ASH-mötet 2006 visade den engelska studiegruppen inom MRC (Medical research council) i en interimanalys att patienter med FLT3-ITD hade signifikant bättre sjukdomsfri överlevnad om de fick PKC412, en effekt man inte såg hos patienter med wild type FLT3. Framtiden får utvisa om detta även kommer att visa sig på totalöverlevanden.

Intressant är att celler med MLL-PTD, där uttrycket av den normala MLL-allelen är hämmad, kan fås att återuttrycka den normala MLL-genen med en kombination av en HDAC-inhibitor och decitabin. Detta ger stöd för att hämningen av den normala allelen beror på DNA-metylering och histon-deacetylering av den normala allelens MLL-promotor.

Mutationer av P53 är vanligt vid många solida tumörer men förekommer

transkriptionsaktiviteten av p53-protein som inaktiverats genom mutation. Denna typ av droger är nu på väg in i kliniska studier.

Man kan diskutera om p53 är en så kallad tidig mutation då den snarare är relaterad till progress och ökande genetisk instabilitet av sjukdomen. Det är dock intressant och hoppningivande att patienter med p53-mutation, som har en mycket dålig prognos, kan bli föremål för en målsökande behandling.

Då många verkningsmekanismer för cytostatika ofta är p53-beroende är det också attraktivt att titta på kombinationer av dessa nya substanser och konventionella cytostatika vars antitumöreffekt är p53-beroende.

Synergier mellan PRIMA-1 och vissa cytostatika har redan visats in vitro.

FÖRBÄTTRAD PROGNOSTISK INDELNING

Nuvarande riskindelning vid AML är i huvudsak baserad på patientens karyotyp och den är väletablerad sedan en re-



även i vissa subgrupper av hematologiska maligniteter. P53 har rapporterats vara muterat i 5–15 procent av AML-fallen, men om man tittar på patienter med komplex karyotyp som involverar kromosomerna 5 och/eller 7 kommer frekvensen upp till över 50 procent.

Nya småmolekylära substanser som exempelvis PRIMA-1, RITA och Nutlin verkar apoptosinducerande genom att påverka p53. PRIMA-1 kan reaktivera

lativt lång tid. Smärre skillnader i uppdelningen mellan de prognostiska grupperna förekommer världen över men huvuddragen är desamma.

I korthet, patienter med t(8;21), t(15;17) och inv(16) har en bättre prognos än genomsnittet och långtidsöverlevanden är relativt god även med konventionell cytostatikabehandling. I praktiken blir resultatet att patienter med dessa förändringar inte ska genomså allogen

stamcellstransplantation i första remission då det inte förbättrar överlevnaden.

Patienter med komplex karyotyp, -5, 5q- och -7 och ett antal mer ovanliga aberrationer har en mycket liten chans till långtidsöverlevnad bara med konventionell cytostatika och ska helst transplanteras så snart som möjligt i sjukdomsförloppet, förutsatt att en komplett remission har uppnåtts. Detta gäller oavsett om man har en syskondonor eller en obesläktad givare som passar.

Den största gruppen, intermediärriskgruppen, definieras förenklat som frånvaro av hög- eller lågriskaberrationer och brukar i allmänhet transplanteras om lämplig syskondonor finns. Det skall nämnas att riktlinjerna vad gäller transplantation gäller i första hand yngre patienter då äldre patienter inte kan bli föremål för en transplantation med myeloblativ konditionering.

Man har länge ansett att man för den stora och heterogena intermediärriskgruppen bör sträva efter att utforma en mer diversifierad riskindelning. Det vill säga att man i vissa fall kan undanta patienter från transplantation samtidigt som andra grupper behöver en mer aggressiv behandling.

Nyligen har man visat att patienter med leukemiceller som bär på FLT3-ITD har en sämre prognos än genomsnittet i intermediärriskgruppen. Patienter i intermediärriskgruppen som saknar FLT3-ITD och samtidigt har en NPM1-mutation har en klart bättre prognos vilket inte motiverar att man genomför en allogen stamcellstransplantation i första remission. Dessa patienter hamnar nu i samma riskgrupp som patienter med t(8;21), t(15;17) och inv(16) och förändringen av handläggningen av dessa patienter har snabbt blivit rutin.

Detta innebär att NPM1-mutationsanalys bör utföras på samtliga FLT3-ITD-negativa patienter. Att förekomst av mutationer i CEBPA ger en bättre prognos än genomsnittet för intermediärriskpatienterna är nu visat av flera grupper. Dock har man ännu inte helt övertygan-

de kunnat visa att dessa patienter ska undantas från transplantation.

Även undergrupper av patienter med lågriskmarkörerna inv(16) och t(8;21) har visat sig kunna ha en avvikande riskprofil. Förekomst av trisomi 22 ger en bättre överlevnad och KIT-mutationer ger en sämre överlevnad vid AML med inv(16).

Flera grupper har även visat att KIT D816-mutation innebär en klart sämre prognos vid AML med t(8;21). Det senare har även kommit till användning vid transplantationsbeslut även om allmänna riktlinjer vad gäller transplantation vid förekomst av t(8;21) och KIT-mutationer fortfarande saknas. Således kan man även tänka sig att "lågriskpatienter" med vissa markörer faller i en sämre prognosgrupp.

En viktig fråga för Sverige är hur vi ska förhålla oss till de nya genetiska analyserna vid AML. Är det rimligt eller över huvud taget möjligt att varje genetisk avdelning på våra universitetssjukhus har som ambition att sätta upp alla de nya metoderna?

Det förefaller orealistiskt då det kan röra sig om komplicerade metoder för ett relativt fåtal patienter. Dessutom kräver varje analys att man hänger med i den internationella utvecklingen.

Rimligen bör detta tas upp i rikssomspännande nätverk med anknytning till dessa frågor. En annan relaterad fråga som ytterligare komplicerar bilden är möjligheten till framtida specifika behandlingar för patientgrupper som definieras utifrån deras mutationsstatus. Denna utveckling är eftersträfvansvärd och kommer att ställa nya krav på de laboratorier som skall utföra analyserna, då man måste ha in svaren innan behandlingen kan sättas in. På vissa ställen i världen där man nu behandlar AML-patienter med NPM1 och KIT-mutationer med tillägg av vissa specifika läkemedel har man infört som rutin att svar på mutationsanalys skall ges inom 48 timmar, vilket gäller även under helg.

AVSLUTANDE KOMMENTAR

Kunskapen om AML har ökat påtagligt under det senaste decenniet. Det har givit oss en djupare förståelse för AML som sjukdom och hur den uppstår. Vi får hoppas att denna kunskapsinhämtning fortsätter i samma eller högre takt men samtidigt att stor energi ägnas åt att tillämpa kunskapen till nytta för patienterna.

AML är fortfarande en sjukdom med hög dödlighet och låg andel långtidsöverlevande. Undantaget gäller patienter med lågriskcytogenetik och patienter som kan genomgå allogen stamcellstransplantation, vilka har en relativt god chans till bot. Dessa patienter är dock i minoritet och för den stora majoriteten av patienter, som domineras av de äldre, är prognosen fortsatt mycket dålig. Att hitta nya vägar att behandla olika subgrupper av AML-patienter är en utmaning för framtiden men det förutsätter fortsatt intensiv forskning inom AML-området.

Referenser

D. Gary Gilliland, Craig T. Jordan, and Carolyn A. Felix. The Molecular Basis of Leukemia. Hematology 2004;80:97.

Dick JE. Acute myeloid leukemia stem cells. Ann N Y Acad Sci. 2005 Jun;1044:1-5.

Jonathan D. Licht and David W. Sternberg. The Molecular Pathology of Acute Myeloid Leukemia. Hematology 2005;137-142.

Bullinger L, Dohner K, Bair E, Frohling S, Schlenk RF, Tibshirani R, Dohner H, Pollack JR. Use of gene-expression profiling to identify prognostic subclasses in adult acute myeloid leukemia. N Engl J Med. 2004 Apr 15;350(16):1605-16.

Schoch C, Kohlmann A, Schnittger S, Brors B, Dugas M, Mergenthaler S, Kern W, Hidemann W, Eils R, Haferlach T. Acute myeloid leukemias with reciprocal rearrangements can be distinguished by specific gene expression profiles. Proc Natl Acad Sci U S A. 2002 Jul 23;99(15):10008-13.

SÖREN LEHMANN, BITR. ÖVERLÄKARE, HEMATOLOGISKT CENTRUM, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, HUDDINGE



Till patienter med KML eller Ph+ ALL

I was
resistant or intolerant

I am
turning to SPRYCEL®

SPRYCEL®
dasatinib

SPRYCEL® Indikation¹

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

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

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

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

¹ Produktresumé november 2006



Bristol-Myers Squibb

Box 15200, 167 15 Bromma www.bms.se

fortfarande lika revolutionerande

standardbehandling vid HER2-positiv bröstcancer

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



Herceptin®
trastuzumab

Precision • Power • Promise

Referenser: 1) Smith I, et al. Lancet 2007; 369: 29-36. 2) Marty M, et al. J Clin Oncol 2005;23:4265-74. 3) Slamon DJ, et al. N Engl J Med, 2001;344:783-92. 4) Cook-Bruns N. Oncology 2001; 61 [Suppl 2]: 58-66. 5) Nationella riktlinjer för behandling av bröstcancer 2007. www.swebcg.roc.se 6) Goldhirsch A, et al. Ann Oncol 2007;18:1133-1144.

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

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

Tidig bröstcancer: Herceptin är indicerat för behandling av patienter med HER2-positiv tidig bröstcancer efter kirurgi, kemoterapi (neoadjuvant eller adjuvant) och strålbehandling. **Metastaserad bröstcancer:** a) som monoterapi för behandling av de patienter som har fått åtminstone två kemoterapiregimer mot metastaserad sjukdom. Tidigare kemoterapi måste ha inkluderat åtminstone ett antracyclin och ett taxanpreparat såvida inte sådana behandlingar är olämpliga för dessa patienter. Hormonreceptorpositiva patienter måste också ha sviktat på hormonterapi, såvida inte sådan behandling är olämplig för dessa patienter.

b) i kombination med paklitaxel för behandling av de patienter som inte fått kemoterapi mot metastaserad sjukdom och för vilka ett antracyclinpreparat ej är lämpligt.

c) i kombination med docetaxel för behandling av de patienter som inte fått kemoterapi mot metastaserad sjukdom.

d) i kombination med en aromatashämmare för behandling av postmenopausala patienter med hormonreceptorpositiv metastaserad bröstcancer som inte tidigare behandlats med trastuzumab.

Beredningsform, förpackningar och pris (AUP): Herceptin 150 mg. Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning trastuzumab. 1 injektionsflaska á 6357 kr.

Dosering: 2, 4, 6 eller 8 mg/kg kroppsvikt givet som intravenös infusion enligt doseringsschema.

Produkteresumé uppdaterad 2007-04-24.