



Onkologi

i sverige •

den oberoende
tidningen för
svensk cancervård

**PSA-test behöver
kompletteras**

**Genprofil identifierar
icke-strålkänsliga
patienter**

**Europeiskt samarbete
förbättrar KML-
behandlingen**

KLINIKEN I FOKUS

**På väg mot en ny patologi
på Karolinska**

Neulasta®

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



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

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



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

Målstyrd effekt
Säkert val
Varje dag är värdefull



* **Vectibix®** (panitumumab) R_x. **Indikationer:** Vectibix är indicerat som monoterapi vid behandling av patienter med EGFR-uttryckande metastaserande kolorektal cancer med icke-muterad (vildtyp) KRAS efter behandlingssvikt med kemoterapiregimer innehållande fluoropyrimidin, oxaliplatin och irinotekan. Koncentrat till infusionsvätska, lösning 20 mg/ml. Injektionsflaska.

Datum för översyn av produktresumén: 2008-12.

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



Vi har köpt tre ton gröt!

Ibland är det svårt att hitta på några kloka ord att skriva på denna sida. Jag har inför denna gång bland annat funderat kring om det ska behöva ta tre år att implementera cancerstrategin? Men, jag känner att jag inte är tillräckligt insatt för att argumentera i denna fråga. Min förhoppning är att regeringens samordnare för arbetet med strategin Kjell Asplund lyckas väl med genomförandet i samarbete med alla er ute i landet.

I detta nummer kan du läsa ett antal referat från möten som handlar om allt ifrån mikrotumörer till bröstcancer och hematologi. Vi har också besökt institutionen för klinisk patologi/cytologi på Karolinska universitetslaboratoriet och hoppas att det ger en intressant bild av en verksamhet som är en alltmer integrerad del i det multidisciplinära arbetet kring cancerpatienten.

Något jag känner att jag kan argumentera med större säkerhet kring är det faktum att vi inte kommer att skicka några julkort i år. Anledningen till det är att vi har bestämt att vi i stället för julkort och julklappar till skribenter, medarbetare och annonsörer väljer att stödja UNICEF:s arbete genom att köpa gröt för pengarna.

Gröten används för att mätta barn och deras familjer under längre perioder av matkris och andra katastroflägen, till exempel i flyktingläger. Gröten består till 70 procent av majs och till 30 procent av sojabönor, vilket gör den rik på proteiner och vitaminer. UNICEF levererar gröten i 120 säckar om vardera 25 kg grötpulver. Jag hoppas att de som inte får något julkort från oss känner sig delaktiga.

Med förhoppning om sköna och avkopplande helger framöver.

Trevlig läsning!

Patrik Gustavsson
chefredaktör

redaktionsråd



Sören Lehmann
Överläkare
Hematologiskt Centrum
Karolinska Universitets-
sjukhuset, Huddinge



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



Pär Stattin
Överläkare, Docent
Urologiska kliniken
Norrlands Universitetssjukhus



Elisabet Lidbrink
Överläkare,
Radiumhemmet
Karolinska Universitets-
sjukhuset



Sverre Sörenson
Överläkare, Docent
Medicinkliniken
Ryhov, Jönköping

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

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



Onkologi i Sverige är TS-kontrollerad
Upplaga 8000 exemplar

Roche Onkologi



36

32

68

26

20

44

Medicinhistoria

Sveriges första kvinnliga
medicine doktor
Evi Gustavson-Kadaka

14

Bröstcancer

Ny upptäck kan leda till
terapi mot metastaser
Theresa Vincent och Jonas Fuxe

20

Genprofil identifierar
icke-strålkänsliga
patienter
Emma Niméus-Malmström

26

Nationellt och
internationellt på bröst-
cancerdagarna
Henrik Lindman

36

Prostatacancer

Tidig diagnostik av
prostatacancer: PSA-test
behöver kompletteras
*Benny Holmström,
Mattias Johansson, och Pär Stattin*

32

Hematologi

ALL-celler som överlevt
cytostatika riskerar bli
aggressivare
Johan Jansson

44

Europeiskt sam-
arbete förbättrar KML-
behandlingen
Anders Nystrand

62

Kongressreferat

SFH:s fortbildningsdagar:
Djupdykningar i ovanliga
sjukdomar
Bertil Ugglå

50

ECCO/ESMO: Onkologi-
sjuusköterskor snart ett
bristyrke
Lilian Smedberg

80

Tumörer – mer än maligna
celler och kärl
Arne Östman och Janna Paulsson

84

Kliniken i fokus

På väg mot en ny
patologi
Charlotte Schröder

68

Ledare

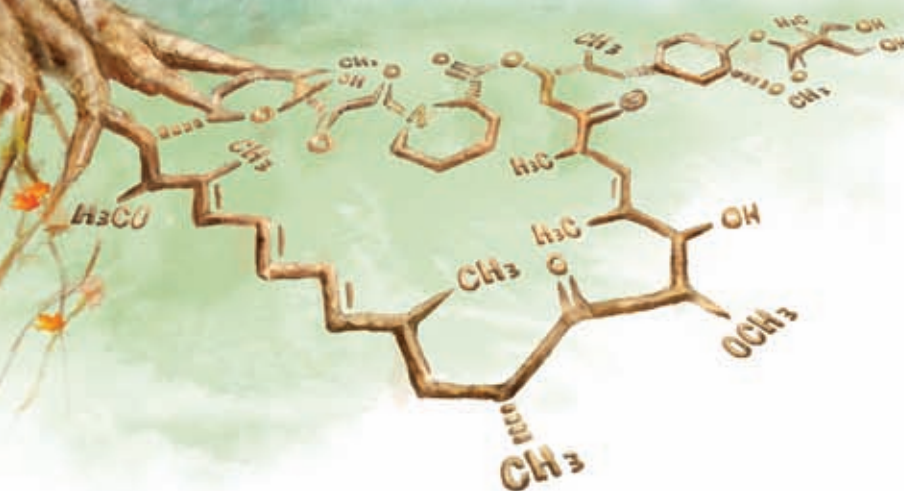
3

Notiser

8



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



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

Torisel (temsirolimus)

Avancerad njurcancer

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

Mantelcellslymfom

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

ATC kod: L01X E09 EF, Rx

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

Senaste översyn av produktresumé: 2009-08-21

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

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

HER2 kopplat till sämre prognos även vid små tumörer

Uttryck av tillväxtfaktorreceptorn HER2 är kopplat till en försämrad prognos för patienter med tidig bröstcancer. Det har dock varit mer oklart huruvida detta också gäller vid tidig bröstcancer där tumören är mycket liten – mindre än en cm – och inte har spridit sig till någon lymfkörtel. Två retrospektiva studier pekar nu på en sämre prognos även vid små tumörer. (Källa: Journal of Clinical Oncology's nätupplaga)



Fysiskt aktiva löper mindre risk att få prostatacancer

Män som är fysiskt aktiva löper mindre risk att drabbas av prostatacancer, visar en ny studie från Karolinska institutet. Effekten syns hos dem som sitter mindre än hälften av sin arbetstid eller rör sig mer än en timme om dagen. Drygt 45 000 svenska män i åldrarna 45 till 79 svarade 1997 på en enkät om livsstil och graden av fysisk aktivitet under hela livet. Forskarna har nu följt upp gruppen tio år senare med avseende på förekomst av prostatacancer. (Källa: British Journal of Cancer)

Ny mekanism upptäckt bakom aggressiv leukemi

Två samarbetande gener orsakar aggressiv leukemi visar ny forskning på möss. De två generna finns ofta i muterad form i akuta leukemier, men mutationerna förekommer mycket sällan tillsammans. Den ena genen kodar för proteinet RAS, som är en känd gaspedal för celledelningen i flera cancersjukdomar. Den andra genen kodar för proteinet NF1, som är känd för att öka aktiviteten hos RAS-proteinet. Forskarna har hittills antagit att de muterade generna har exakt samma funktion: att de båda två var för sig leder till en ökad aktivitet av RAS. Detta protein gör i sin tur att blodcellerna delar sig snabbare.

– Det här är ett förvånande fynd som tyder på att det finns en mekanism bakom cancerutvecklingen som vi inte känt till tidigare. Eftersom en motsvarande ökning i RAS-signaler inte kan förklara det kraftiga förloppet tyder det på att NF1 spelar en annan roll i sjukdomsutvecklingen än man hittills trott, som inte har med RAS-proteinet att göra. Det öppnar för nya sätt att angripa blodcancer celler med NF1-mutationer, säger docent Martin Bergö som leder forskningen på Wallenberglaboratoriet vid Sahlgrenska akademien. (Källa: Sahlgrenska akademien)

Tasigna effektivare än Glivec vid svår leukemi

Patienter med nydiagnostiserad KML som behandlas med Tasigna får bättre och snabbare effekt än om de behandlas med Glivec, vilket hittills varit standard. Det visar en stor internationell studie med 846 patienter.

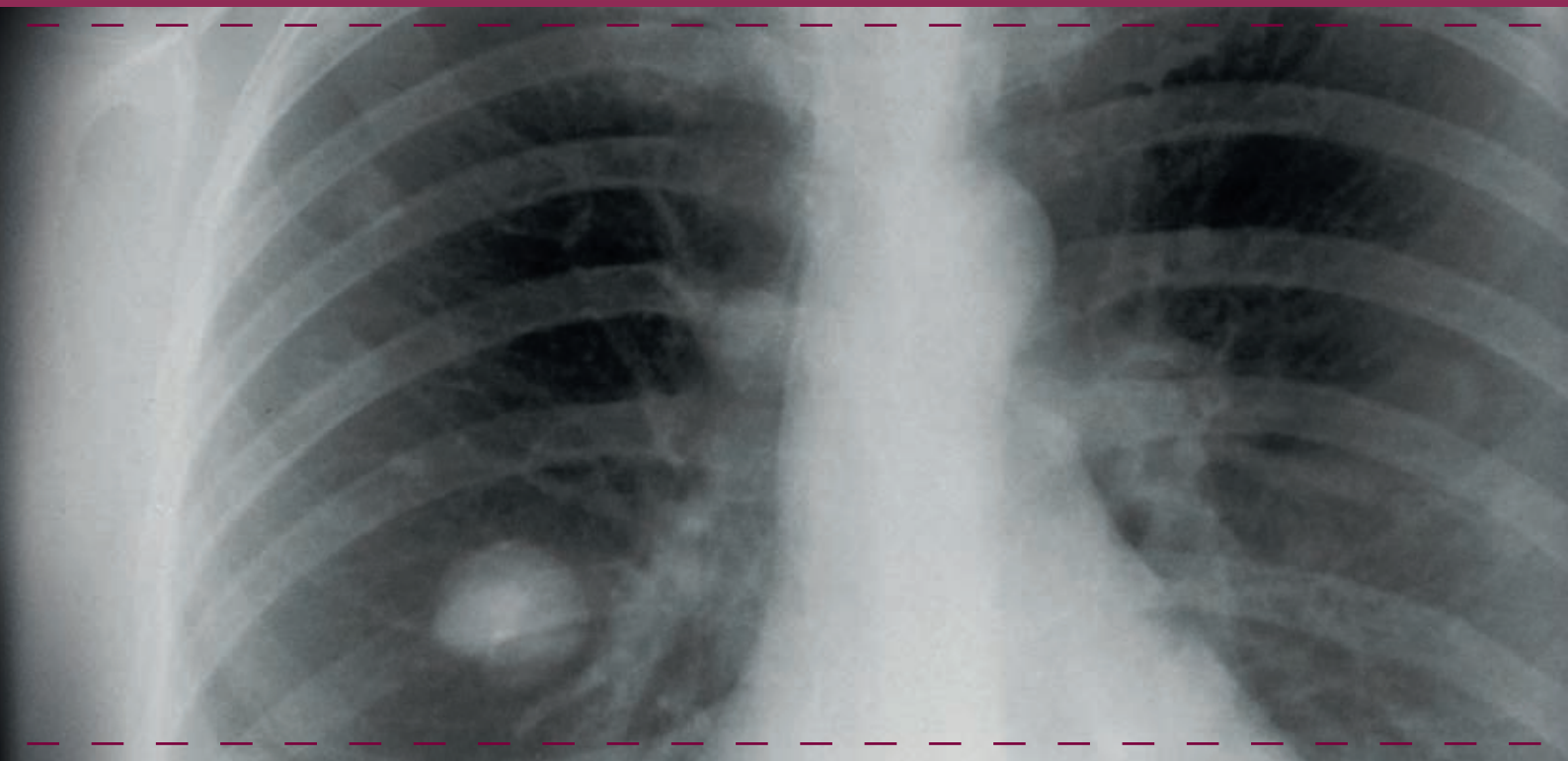
I en fas III-studie, ENESTnd, har 846 patienter med nydiagnostiserad Philadelphia-positiv KML ingått. De behandlades med antingen Tasigna eller Glivec i olika doser. Måttet på behandlingens effektivitet var så kallad major molecular response (MMR) efter tolv månader.

Studien visar att hos patienter som behandlades med Tasigna minskade nivåerna av BCR-Abl snabbare och till lägre värden än hos dem som behandlades med Glivec. Tasigna är effektivare även enligt ett annat mått – complete cytogenetic response (CCyR) – vilket innebär att inga cancersjuka celler kan upptäckas i blod eller benmärg. (Källa: Novartis)

Årets uppfinnare bakom bättre mammografi

SKAPA:s nationella utvecklingsstipendium och titeln Sveriges uppfinnare 2009 går i år till Lundaforskarna och entreprenörerna Anna Stenstam, Karin Bryskhe och Daniel Topgaard. De belönas för sin nya teknik att spåra bland annat bröstcancer med hjälp av magnetkamera. Trion fick motta diplom, statyett och 300 000 kronor.

I dagsläget undersöker man patienter med befarad cancer med hjälp av vävnadsprov, biopsi. Den belönade metoden innebär att sjuka celler i exempelvis bröst eller prostata snabbare och enklare kan upptäckas utan att en biopsi tas.



FEMAR hjälper dig hålla fjärrmetastaserna utanför bilden

FEM200902.87

FEMAR är den enda aromatashämmaren som signifikant minskar risken för tidiga fjärrmetastaser redan efter 26 månaders uppföljning – jämfört med tamoxifen – hos patienter med tidig östrogenreceptorpositiv bröstcancer:

- 19% minskning av den totala relativa risken för återfall ($p=0,003$)^{1,2}
- 27% minskning av den totala relativa risken för fjärrmetastaser ($p=0,001$)^{1,2}

Sjukdomsfri överlevnad för fjärrecidiv (DDFS) är en sekundär endpoint i BIG 1-98 studien. Som primäreendpoint i studien är sjukdomsfri överlevnad (DFS). Godkännandet för tidig adjuvant behandling är baserat på en medianuppföljning på 26 månader, $n=8010$ (ITT-analysen exkluderade 18 patienter på grund av återtagande av informerat samtycke).

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)** 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 östrogen-receptorpositiv bröstcancer hos postmenopausala kvinnor. Effekt har inte påvisats hos patienter med negativ östrogenreceptorstatus. Beredningsform och styrka: Tablett 2,5 mg en gång om dagen. Förmån, förpackning och pris: Rx, F, Tablett 2,5 mg: 30 styck blister; 1178,50 kr; 100 styck blister, 3546,50 kr. Produktresumén uppdaterad 2008-11-12. ATC-kod L02BG04. För fullständig information se: www.fass.se

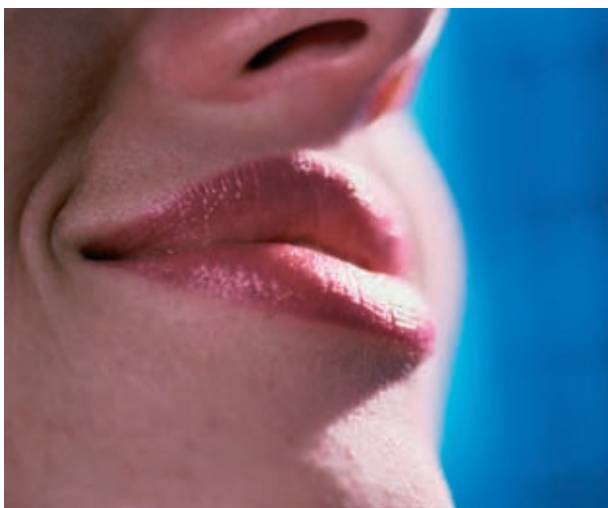
Femar[®]
(letrozol)

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

Ny cancergen upptäckt

En ny cancergen har upptäckts av en forskargrupp vid Sahlgrenska akademien. Genen orsakar en lömsk form av körtelcancer som förekommer bland annat i huvud och hals, och hos kvinnor även i bröstet. Körteltumörerna som genen orsakar kallas adenoidcystisk cancer och är en långsamt växande, men dödlig cancerform. Forskargruppen visar nu att den nya cancergenen finns i hundra procent av dessa tumörer. Ett gentest kan därför enkelt användas för att ställa rätt diagnos.

– Nu när vi vet vad canceren beror på kan vi också utveckla helt nya och mer effektiva behandlingsmetoder för denna ofta mycket elakartade och lömska cancerform. En möjlighet kan vara att ta fram läkemedel som helt enkelt stänger av genen, säger professor Göran Stenman som leder forskargruppen vid Lundberglaboratoriet för cancerforskning.



Färre får bröstcancer

Efter en fortlöpande uppgång sedan början av 1980-talet har förekomsten av bröstcancer sjunkit bland kvinnor i 50-årsåldern. Den troliga orsaken till nedgången är att användningen av hormonpreparat i den åldersgruppen sjunkit drastiskt under senare år.

– Vår studie kan visserligen inte bevisa att minskad användning av hormonersättningspreparat är orsaken till denna glädjande nedgång i bröstcancer, men vi kan samtidigt inte finna någon annan sannolik förklaring till detta, säger Mats Lambe, docent vid Karolinska institutet och tillförordnad verksamhetschef vid Regionalt onkologiskt centrum i Uppsala.

Han är tillsammans med doktor Annette Wigertz huvudansvarig för studien, som gjorts mot bakgrund av att användningen av hormonpreparat i samband med klimakteriet sjunkit kraftigt under senare år efter att flera stora studier visat att långvarig medicinering kan öka risken för att insjukna i bröstcancer.

– Studier i bland annat USA och England har nyligen visat att den minskade förskrivningen av sådana hormonläkemedel åtföljts av en nedgång i bröstcancer, vilket alltså nu även våra svenska fynd stöder, säger Mats Lambe. (Källa: UNT)

Prispengar till medicinsk forskning av högsta kvalitet

Professor Rune Toftgård, institutionen för biovetenskaper och näringslära, Karolinska institutet, har tilldelats Ellis och Ivar Janzons pris, 70 000 kr, för betydelsefulla arbeten som bidrar till kunskapen om bascellscancer. Priset delades ut vid Svenska läkaresällskapets årshögtid den 3 november.

Samordnare för cancerstrategin utsedd

Kjell Asplund, tidigare generaldirektör för Socialstyrelsen, har utsetts till samordnare för regeringens nationella cancerarbete. Cancersamordnarens uppdrag är att stimulera utvecklingen av ett antal regionala cancercentrum (RCC) genom att samtala och föra dialog med företrädare för cancersjukvården i Sverige. Uppdraget går ut på att träffa och samtala med landstingen, akademien/universiteten, professionen, myndigheterna och andra berörda organisationer för att stimulera utvecklingen av RCC.

44,6 miljoner till Barncancerfonden satsas på nätverksforskning

Barncancerfonden har fått ta emot 44,6 miljoner kronor från Postkodlotteriet. Pengarna kommer att satsas på ett nationellt forskarnätverk kring neurala barncancertumörer, något som drabbar ett hundratal barn varje år. Nätverket, som initierades 2007, samordnar och stimulerar forskningen för att öka överlevnaden och livskvaliteten hos barn med neuroblastom och tumörer i centrala nervsystemet.





open

Vi arbetar kanske med en utopi, men räddar tusentals liv på vägen

Vårt yttersta mål är att cancer ska bort från listan över världens mest hälsovådliga sjukdomar. Men ibland är resan lika viktig som målet – i synnerhet om den förbättrar och förlänger livet för tusentals patienter över hela världen.

Vår resa började på 1970-talet med såväl svenska som internationella forskare ombord – ett samarbete som burit frukt flera gånger om: Femar (letrozole), Zometa (zoledronsyra), Exjade (deferasirox), Sandostatin LAR (oktreotid), Glivec (imatinib) samt Tasigna (nilotinib).

Och resan går vidare. Vi har historiken, viljan och förutsättningarna att föra cancerforskningen framåt – till förmån för alla patienters bästa.

En pionjär och ikon inom cancervård- och forskning har gått bort

Natten mot den 13 oktober avled Lars-Gunnar Larsson vid 90 års ålder. Han var under många år vår chef, mentor och ett ideal att se upp till. Lars-Gunnar Larsson kom 1958 som förste professor i Radioterapi till lasarettet i Umeå från Radiumhemmet i Stockholm. Under hans ledning planerades och byggdes under de följande åren en ny klinik med modern strålbehandlingsutrustning som 1959 invigdes av kung Gustaf VI Adolf.

Lars-Gunnar var pionjär och föregångsman inom många områden av onkologin. Han började sin karriär på Radiumhemmet i Stockholm där han disputerade 1951 på en avhandling om radioaktivt jod vid undersökning och behandling av sjukdomar i sköldkörteln. Under Lars-Gunnars långa yrkesverksamma liv har cancersjukvården genomgått en mycket stark utveckling. Han kunde berätta när han iklädd skyddsrock, ansiktsskydd och gummistövlar 1948 var den förste i Sverige som behandlade en cancerpatient med ett cellgift (Mustine). Han var även vetenskaplig handledare för Jerzy Einhorn som senare kom att bli framgångsrik chef för Radiumhemmet.

I Umeå antog Lars-Gunnar snart en ledande position bland de nyutträdna professorerna. När högskolan övergick till att bli universitet utnämndes Lars-Gunnar till universitetets förste rektor. Invigningen av universitetet 1965 var en höjdpunkt för Lars-Gunnar. Eftersom kliniken delvis byggdes upp med medel från den kungliga Jubileumsfonden fick den även anta namnet Jubileumskliniken.

Ledande i onkologikutredning

På 1970-talet genomgick specialiteten radioterapi en genomgripande förändring. Den så kallade Onkologikutredningen genomfördes, ledande personer i den utredningen var Lars-Gunnar Larsson och Jerzy Einhorn. Utredningen utmynnade bland annat i att specialiteten bytte namn från radioterapi till onkologi, vilket markerade att ämnet inrymde mycket mer än strålbehandling, bland annat cellgiftbehandling, ett område som var, och fortfarande är, i kraftig utveckling.

Allt fler cancerpatienter kunde erhålla bot eller lindring av cellgifterna. Namnbytet medförde en identitetsförändring för hela specialiteten, vilket även underlättade rekrytering av unga begåvade medarbetare. Specialiteten onkologi har sedan utvecklats vidare och kliniken är i dag en av de större vid Norrlands universitetssjukhus och en av de ledande kliniker inom strålbehandling.

Onkologikutredningen medförde även att man inrättade onkologiska centrum vid regionsjukhusen. Umeå var, tillsammans med Stockholm, först i landet. Lars-Gunnar lämnade 1976 sin tjänst som klinikchef och blev chef för Onkologiskt centrum i Umeå. Cancerregistret, som dittills sköts nationellt vid Socialstyrelsen, regionaliserades och en av Onkologiskt centrums viktiga uppgifter blev att ansvara för regionens cancerregister. Andra uppgifter som ålades de onkologiska centren var att verka för cancerprevention och tidigdiagnostik (screening) av cancer.

På 1980-talet genomfördes, på regeringens initiativ, en stor nationell utredning för att sammanfatta kunskapsläget vad gäller orsaker till uppkomst av cancer, och föreslå åtgärder. Den så kallade Cancerkommitténs betänkande kom 1984. Lars-Gunnar kom också att bli en av de ledande personerna för utvecklingen i Sverige och internationellt av mammografiscreening. I detta arbete kom han också att bli inbjuden av den amerikanska regeringen som expert.

Engagemang och humor

Under en period var Lars-Gunnar också verksam vid Kenyatta National Hospital i Nairobi där man med stöd av svenska donationsmedel grundat en av de första klinikerna för radioterapi i Afrika.

Lars-Gunnar avgick med pension 1984 men kom ändå under många år att vara aktiv och inflytelserik inom olika områden. Han var en av grundarna till Cancerforskningsfonden Norrland och Lions Cancerforskningsfond vid Umeå universitet och dess ordförande under många år.

Lars-Gunnar har genom sitt stora engagemang haft en inverkan på den moderna onkologiska vården i landet. Han var en pålitlig, handlingskraftig och resolut person, men han hade också en subtil humor och ett stort kulturellt intresse. Vi minns Lars-Gunnar med stor tacksamhet.

För vännerna och kollegorna vid jubileumskliniken i Umeå och övriga landet genom

Göran Edbom
verksamhetschef, Cancercentrum, Umeå

Roger Henriksson
verksamhetschef onkologi, Karolinska universitetssjukhuset, Solna professor i onkologi, Umeå universitet

Gratis
Cancernyheter
veckovis!

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

 **Onkologi** i sverige



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Dagens cancerforskning

leder fram till morgondagens
medicinska
framsteg



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

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

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

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

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

Oncology @ Bayer

Passion. Innovation. Dedication.

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



ANNA STECKSÉN

Sveriges första kvinnliga medicine doktor

Anna Stecksén var en av Sveriges första kvinnliga medicinstudenter och den första som disputerade. Hon var patolog och disputerade år 1900 vid Karolinska institutet med en avhandling som handlade om den dåtida teorin om "blastomyceter" som orsak till cancer. **Evi Gustavson-Kadaka**, som under fyrtio år bland annat varit studiesamordnare och "doktorandmorsa" på institutionen för onkologi-patologi vid Karolinska institutet, berättar här om Anna Stecksén och hennes värld kring förra sekelskiftet.

Att få tillträde till högre utbildning är ett av stegen på kvinnornas långa väg mot jämställdhet. Det togs i Sverige 1870, då kvinnor fick rätt att avlägga mogenhetsexamen och därmed skrivas in vid universitet. Vi fick vår första kvinnliga student 1871, den första kvinnan med akademisk examen 1875, och den första kvinnan som disputerade för doktorsgrad 1893. Den första kvinnliga medicine studeranden skrevs in vid Karolinska institutet (KI) vårterminen 1881, Karolina Widerström. Hon blev Sveriges första kvinnliga läkare 1888.

Men nu ska vi bekanta oss litet närmare med en av hennes medsystrar, en som valde forskningens knaggliga väg, och som trettio år gammal var den första kvinnan som disputerade vid en medicinsk fakultet: Anna Stecksén.

Drygt 30 kvinnor påbörjade sina medicinska studier vid Karolinska institutet under 1800-talet, en av dem var stockholmsflickan Anna Stecksén, född 1870, samma år som vägen mot läkarutbildning öppnats för flickor. Hon kom inte från någon läkarfamilj, fadern var hög militär och det fanns akademiker i släkten.



Anna Stecksén har beskrivits som "omutlig, fördomsfri och ägandes orädd sanningskärlek".

OM FÖRFATTAREN

Evi Gustavson-Kadaka hade tänkt arbeta som historielärare men "strålarnas magi" var starkare. Efter 40 år på Radiumhemmet, bland annat som studiesamordnare och "doktorandmorsa" på institutionen för onkologi-patologi, har hon nu efter pensioneringen fått tid att ägna sig åt något hon brinner för, nämligen historia.

FOKUSERAD PÅ SINA STUDIER

Anna började i Wallinska skolan och tog sin studentexamen vid Lyceum för flickor våren 1889. Hon avlade medicinsk-filosofisk examen, kallad medikofilen, i Uppsala i september 1890 och började sju dagar senare, som 20-åring, sina studier vid KI. Tio år senare disputerade hon som den sjätte kvinnan i Sverige och den första vid en medicinsk fakultet.

När Anna Stecksén började läsa medicin fanns 806 manliga läkare i Sverige och endast en kvinnlig, Karolina Widerström. KI hade då 333 studerande, fyra av dem kvinnor.

Anna Stecksén har beskrivits som duktig, vetgirig och flitig i skolan. Hon verkar tidigt ha bestämt sig för att bli läkare. Både mamman och en annan nära släkting hade avlidit i tumörsjukdom. Anna fokuserade på sina studier redan från början. Barndomshemmet låg vid Drottninggatan men samma höst hon skrivits in vid KI hade Anna flyttat till nedre Kungsholmen.

Karolinska institutet låg fram till 1940-talet vid Hantverkargatan mitt emot Serafimerlasarettet. Då de första kvinnliga studenterna skrevs in vid KI

fanns det sju avdelningar, vilka leddes av var sin professor med titeln föreståndare, de var: anatomisalen, kemiska laboratoriet, histologiska institutionen, fysiologiska laboratoriet, patologisk-anatomiska institutionen, farmakologiska institutionen och hygieniska institutionen.

Dessutom fanns sju kliniker vid Serafimerlasarettet där kandidater från KI var placerade: medicinkliniken, kliniken för nervsjukdomar, kirurgisk-oftalmiatrika kliniken, obstetrisk-gynekologiska kliniken, syfilidologiska kliniken, pediatrika kliniken och psykiatriska kliniken (Konradsberg). Professorn kallades här klinikföreståndare. Undervisning gavs dessutom i rätts- och statsmedicin i patologisk-anatomiska institutionens lokaler.

Efter ungefär fyra års teoretiska studier avlade studenten medicine kandidatexamen, därefter följde en propedeutisk kurs där undersökningsmetoder lärdes ut. Den varade ett halvår och gavs i Uppsala och Lund. Därefter var det dags för kandidaterna att tjänstgöra 6 eller 4 månader i huvudämnena medicin, kirurgi, patologi och gynekologi med förlossningskonst, för att därefter avlägga medicine licentiatexamen som färdig läkare.

NÄST BÄST I SIN GRUPP

Anna Stecksén tog sin medicine kandidatexamen efter sex terminers studier, den 13 september 1893, vilket var en lördag. Lördagar var länge de enda examensdagarna. Pappersbyråkrati rådde redan då. Fem papper skulle medföras: intyg om att medikofilen var avklarad, att man var inskriven vid KI, att kåravgiften till Medicinska föreningen var betald, att professorn tillstyrkte samt även en anhållan ställd till rektor om att få gå upp. Examensavgiften (15 kr) skulle också vara erlagd. Anna gick upp i examen tillsammans med fyra manliga kamrater och blev näst bäst i sin grupp med betyget Med beröm godkänt i anatomi, histologi, medicinsk kemi och farmakologi, icke utan beröm godkänt i allmän patologi och godkänt i fysiologi och medicinens historia.

Parallellt med att Anna Stecksén fortsatte sina studier började hon hösten 1894 som andre amanuens vid patologisk-anatomiska institutionen, som fanns i KI:s lokaler vid Hantverkargatan, i "gamla byggnaden" på första och andra våningen. Professorn var den som hade hand om undervisningen av medicine kandidaterna medan den icke ordinarie professorn undervisade de yngre studenterna. Vidare fanns vid institutionen en "laborator" och en förste och en andre amanuens. Till amanuensuppgifterna hörde att *"tillhandagå med råd och upplysningar vid liköppningar samt de mikroskopiska demonstrationerna och öfningarna å patologisk-anatomiska institutionen"*.

Föreläsningarna och demonstrationerna ägde rum på institutionen på Hantverkargatan, vissa obduktioner hölls på Sabbatsbergs sjukhus. Föreläsningarna handlade om allmän nosologi (sjukdomslära), etiologi, cirkulationsrubbingar, inflammationslära, progressiva och regressiva metamorfoser, svultslära, blodets förändringar och allmän feber.

Patologikursen gavs i slutet av femte terminen och var ungefär två månader lång. Anna Stecksén var den första kvinnliga amanuensen i patologi; hon fick efterföljare först 1902. Hon stannade även vårterminen 1895 vid institutionen.

"Anna Stecksén ville sprida sina kunskaper och föreläste flitigt."

Patologikursen gavs i slutet av femte terminen och var ungefär två månader lång. Anna Stecksén var den första kvinnliga amanuensen i patologi; hon fick efterföljare först 1902. Hon stannade även vårterminen 1895 vid institutionen.

Patologikursen gavs i slutet av femte terminen och var ungefär två månader lång. Anna Stecksén var den första kvinnliga amanuensen i patologi; hon fick efterföljare först 1902. Hon stannade även vårterminen 1895 vid institutionen.

MEDICINE LICENTIAT APRIL 1897

Om hur Anna Stecksén bemöttes på sin arbetsplats och om kvinnofrågor diskuterades där eller inte vet vi inget. Men kanske ändå. En av arbetskamraterna under Annas tid på patologisk-anatomiska institutionen var sedermera professorn vid institutionen, Curt Wallis. Han var inte bara intresserad av patologi, hygien och samhällsmedicin, utan han var också riksdagsman (först liberal, sedan "vilde"), nykterhetsförkämpe och förespråkare för samskolor, men samskolor bara på lägre nivå! Han hade dessutom sett Karolina Widerström "mannekänga" på Läkaresällskapet i den föreslagna nya kvinnodräkten – så samtalsämnen saknades nog inte.

Tre och ett halvt år efter medicine kandidatexamen var Anna Stecksén klar med sina studier och propedeutiska pla-

ceringar. Hon tog sin medicine licentiatexamen den 28 april 1897 och förklarades samma dag som legitimerad läkare. Någon vecka senare blev hon ledamot av Svenska läkaresällskapet.

Anna Stecksén var visserligen den fjärde kvinnan som blivit medicine licentiat vid KI, men hon var den andra som fått hela sin utbildning vid detta lärosäte. Den första var ovan nämnda Karolina Widerström. Anna Stecksén var tidigt inställd på att gå den vetenskapliga vägen; hennes håg stod inte till att öppna egen praktik.

Anna återvände till patologisk-anatomiska institutionen som förste amanuens för att undervisa och forska om jästsvampar och cancerns patogenes. Under sin studietid färdigställde hon skriften "Kort handledning i obduktionsteknik" som gavs ut 1898.

Föreståndare för patologisk-anatomiska institutionen var professor Axel Key, också KI:s rektor, från 1886 fram till sin pensionering 1897. Han uppmuntrade Anna Steckséns forskning men skrev också i sin dagbok att han fann henne väl självsäker. Axel Key kontaktade Pasteurinstitutet i Paris och utverkade där plats på laboratoriet för Anna. Tyvärr kunde han inte på grund av svår sjukdom följa hennes arbete fram till disputationen som han önskat.

FICK SIN LAGERKRANS I UPPSALA

Under hösten 1898/vintern 1899 företog Anna Stecksén en studieresa (som hon bekostade själv) ned till kontinenten. I augusti kommer hon till professor Paul von Baumgarten i Tübingen i Sydtykland. Hon stannade någon månad vid bakteriologiska laboratoriet och arbetade med sin forskning. Därifrån fortsatte Anna till Paris och Pasteurinstitutet, där hon var väntad. Hon gick under november-december en kurs med professorerna Émile Roux och Ilja Metjnikov (en av 1908 års Nobelpristagare) som lärare. Även här fortsatte hon arbetet med gradualavhandlingen.

Lång effekt av varje injektion.

DepoCyt[®] (cytarabin) vid lymfomatös meningit.

DepoCyt[®] är en depotberedning av cytarabin för direkt administrering i cerebrospinalvätskan. Den långa halveringstiden för cytarabin i DepoCyt[®] gör att patienten bara behöver få en injektion varannan vecka.

DepoCyt[®] (cytarabin). L01BC01. **Indikationer:** Intratekal behandling av lymfomatös meningit. Hos en majoritet av patienterna kommer en sådan behandling att vara en del av den symtomatiska lindringen av sjukdomen. DepoCyt bör endast administreras av en läkare med erfarenhet av cytostatikabehandling. **Varningar och försiktighet:** Patienter som får DepoCyt ska samtidigt behandlas med kor-

tikosteroider (tex dexametason) för att mildra symtomen på araknoidit. Patienterna skall ges instruktion om att söka medicinsk hjälp om tecken eller symtom på neurotoxicitet utvecklas. **Förpackningar:** Injektionsvätska, suspension 50 mg 1 st injektionsflaska. **R. EF.** Texten är baserad på produktresumé: 2006-07-11. För mer info se www.fass.se. ®: DepoCyt är ett registrerat varumärke.



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

liposomal cytarabininjektion
DepoCyt[®]



Studentklassen våren 1889 på Lyceum för flickor. Två av flickorna blev läkare: Anna Lovén (trea från vänster) och Anna Stecksén (fyra från höger).



Tre av de kvinnliga pionjerna vid KI gick pediatrikkursen vid Södra BB år 1898, två fanns med vid fotograferingstillfället i sjukhusparken. De två var Elin Beckman (stående till vänster) och Ada Nilsson (sittande i andra raden), båda i vit blus med svart rosett. De andra två kvinnorna är barnsköterskor.

Den 25 maj 1900, som var fredag efter Kristi Himmelsfärdsdag – två dagar före sin 30-årsdag – försvarade medicine licentiaten Anna Stecksén sin 88 sidor långa avhandling om den då moderna teorin om blastomyceter (en sorts jäst-svampar) som orsak till cancer i patologisk-anatomiska institutionens hörsal

vid Hantverkargatan. Avhandlingen är skriven på svenska och har titeln "Studier över Curtis' Blastomycet från svulstetiologisk synpunkt".

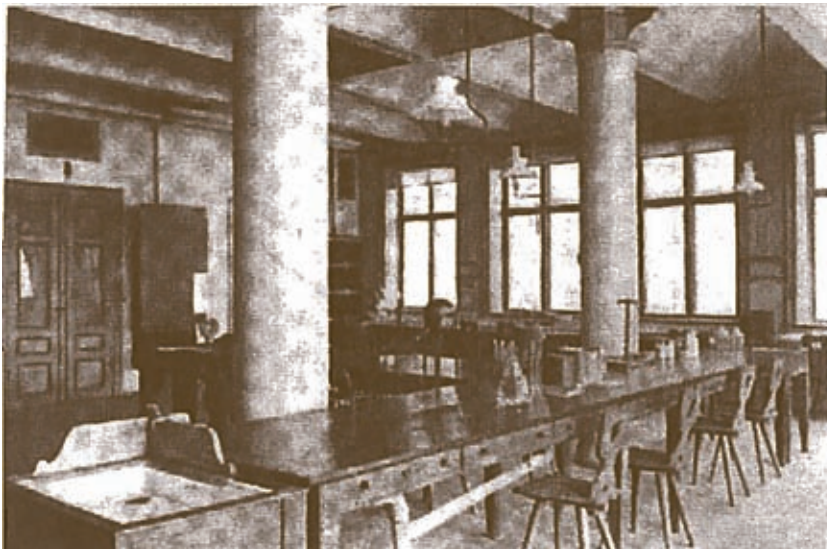
Promotionen ägde rum i Uppsala, där Anna den 31 maj samma år fick sin lägerkrans. Först 1906 erhöll KI rätten att utdela medicine doktorsgrad.

Anna Stecksén fortsatte efter disputationen sin forskning i bakteriologi vid patologiska institutionen. Hon var dessutom lärare i hälsolära och sexualhygien vid några av Stockholms högre flickskolor under åren 1899–1901. Hon ville sprida sina kunskaper och föreläste flitigt.

Anna Stecksén författade sammanlagt sex publikationer. Förutom avhandlingen och den tidigare nämnda skriften har hon skrivit "Några ord om blastomyceternas terapeutiska betydelse" (1901), "Den nuvarande uppfattningen om malarieparasiter" (1901), "Torrpreparat av jäst" (1902) och "Något om vår kropps egna skyddsmedel mot bakterier" (1902).

AVLED BARA 34 ÅR GAMMAL

Därefter tog Anna Steckséns korta forskarkarriär slut. I april 1902 ådrog hon sig en infektion, antagligen under laborationsarbete, och tvingades därefter vara borta från arbetet under långa perioder. Hon sökte laboratorsbefattningen



Bakteriologiska laboratoriet vid patologisk-anatomiska institutionen, Hantverkargatan, Stockholm. Här, i gaslampornas sken, satt Anna och forskade. Labbet fick elektricitet först 1910.

vid sin institution men fick återta ansökan på grund av sjukdom. Anna sökte, och erhöll, två resestipendier (från Fredrika Bremerförbundet respektive KI)

men fick på grund av ohälsa avbryta en påbörjad studievistelse i Helsingfors. Hon har beskrivits som hängiven sitt vetenskapliga arbete, men under sina sjuk-

domsperioder tog hon upp andra intressen; hon började måla och läsa skönlitteratur. Anna Stecksén avled den 15 oktober 1904, 34 år gammal i reumatisk endokardit. Anna var ogift och bodde sista tiden hos sin äldre far, vårdad av sin syster.

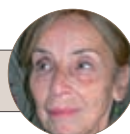
När Anna Stecksén skrevs in vid KI fanns i Sverige endast en kvinnlig läkare. När hon disputerade fanns det femton. När hon dog fanns några och tjugo. Kvinnorna var på väg in i läkaryrket.

KÄLLOR

Karolinska institutets inskrivningsmatrikel, Medicinska Föreningens vid Karolinska institutet kataloger, Karolinska institutets examensprotokoll, Karolinska Mediko-kirurgiska institutets historia 1810–1910.

Vidare har Svensk Läkare-matrikel samt diverse bibliografiska lexika och annan litteratur konsulterats.

EVI GUSTAVSON-KADAKA, INSTITUTIONEN FÖR ONKOLOGI-PATOLOGI, KAROLINSKA INSTITUTET OCH RADIUMHEMMET, EVI.GUSTAVSON-KADAKA@KI.SE



ERBITUX®
CETUXIMAB

Blocks EGFR – opens new options

A new era in therapy for mCRC

ERBITUX prolong survival in 1st line – KRAS wild type

Merck Serono Oncology | *Combination is key™*

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

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

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

Varningar och försiktighet: Före den första infusionen måste patienten premedicineras med ett antihistamin och en kortikosteroid. Denna premedicinering rekommenderas före alla påföljande infusioner. E. Merck AB, 195 87, Stockholm, Sverige, Telefon 08-562 445 00, www.merck.se, www.erbitux.com, www.tarmcancer.nu

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

S.CET09.08.03

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

MERCK
SERONO



När de adhesionsproteiner som håller ihop cellerna försvinner får tumörcellen förmågan att sprida sig. Dr **Theresa Vincent**, Cornell University, USA, och assisterande professor **Jonas Fuxe**, Karolinska institutet, har i sin forskning på bröstcancer upptäckt ett nytt tumörproteinkomplex som genom att hämma adhesionsproteinerna driver tumörcells-spridning. Upptäckten kan leda till terapier som kan förhindra metastasering.



Ny upptäckt kan leda till TERAPI MOT METASTASER

Bröstcancer är den vanligaste typen av cancer hos kvinnor i Sverige. Precis som vid andra cancerformer dör inte patienter av primärtumörerna utan på grund av att tumören har spridit sig och bildat metastaser. Ur terapisympunkt vore det attraktivt att kunna förhindra att cancerceller sprider sig. För att detta ska kunna ske måste de

mekanismer som styr spridningsprocessen bli kartlagda.

I den här forskningsstudien från Karolinska institutet, som gjorts i ett samarbete med forskare i Barcelona och Uppsala, har vi upptäckt ett nytt tumörproteinkomplex som består av transkriptionsfaktorerna SNAIL1 och SMAD3/4¹. Detta komplex driver tumörcellssprid-

ning genom att hämma uttrycket av adhesionsproteiner, det vill säga proteiner som normalt håller ihop celler. När adhesionsproteinerna försvinner får tumörcellerna en förmåga att sprida sig, en process som kallas epitelial-mesenkymal transition (EMT).

Upptäckten av denna nya genregleringsmekanism kan dels leda till ut-

veckling av nya terapier som går ut på att hämma funktionen av komplexet och dels till användning av komplexet som en prognostisk markör för tumörcells-spridning.

CELLER UTVECKLAS BAKÅT

Spridning och metastasering av bröstcancer är en flerstegsprocess som inleds med att tumörceller lämnar sina grann-celler i bröstvävnaden och invaderar när-liggande vävnad, tränger sig in i blodba-nan och via cirkulationen förs till en an-nan plats i kroppen. Vanliga organ dit bröstcancer celler metastaserar är lungor, lever och hjärna.

De allra tidigaste stegen i metastase-ringsprocessen representeras av EMT, en process då epiteliala adhesionsproteiner som CAR, occludin, claudin-3 och E-cadherin nedregleras och cellerna anam-mar utseende och funktion av mesenky-mala celler, det vill säga fibroblaster². Då epitelcellers förmåga att interagera med varandra är beroende av adhesionspro-teiner betyder förlust av dessa proteiner att tumörcellerna förlorar sin kontext och kan sprida sig.

Transforming growth factor β (TGF- β) är en cytokin som samarbetar med andra onkogen signalvägar i cellen, som Ras och Wnt för att inducera EMT^{3,4}. De molekylära mekanismerna är dock fort-farande oklara. Under många år har fors-kare förundrats över att TGF- β kan fungera som tumörsuppressor i tidiga stadier av cancerutveckling och paradox-alt nog även som onkogen i senare sta-dier. TGF- β binder till cellulära recep-torer i cellmembranet vilket leder till fosforylering och aktivering av trans-kriptionsfaktorerna SMAD2/3 som bil-dar komplex med SMAD4.

SMAD-komplexet transporteras in i cellkärnan där det binder till DNA och reglerar uttryck av diverse gener. SMAD har dock låg affinitet för att binda DNA och behöver därför en bindningspartner för att selektivt kunna binda till och reglera specifika gener. SMAD kan där-för både aktivera och hämma genuttryck beroende på vilka bindningspartner till SMAD som finns i cellen vid TGF- β -sti-mulering.

SNAIL1 är en av de viktigaste trans-kriptionsfaktorerna för tumörutveck-ling, metastasering och EMT och fung-erar genom att hämma uttrycket av ad-

hesionsproteiner, vilket gör cellerna mer rörliga^{5,6}. SNAIL1 induceras och aktive-ras av flera onkogen signaleringsvägar som Ras, TGF- β och Wnt men hålls normalt inaktivt i epitelceller av ett en-zym – glykogensyntaskinas β (GSK-3 β). SNAIL1 är specifikt uttryckt i in-vasiva områden av humana tumörer⁸.

SMAD-SNAIL1 BILDAR KOMPLEX

Att både SMAD och SNAIL1, var och en för sig, har visat sig vara viktiga för EMT under metastasering gjorde att vi ville undersöka om dessa två transkrip-tionsfaktorer kunde verka tillsammans för att reglera genuttryck under EMT. För att undersöka detta närmare stude-rade vi CAR, ett tight adhesionsprotein som nedregleras i humana tumörer och i EMT⁹, samt E-cadherin, en etablerad markör för EMT.

För att studera betydelsen av SNAIL1 och SMAD för reglering av adhesions-proteiner under EMT använde vi oss av två etablerade EMT-modeller *in vitro*. CAR, E-cadherin, occludin och claudin-3 var kraftigt nedreglerade i celler som hade genomgått EMT. I dessa EMT-cel-ler hade i stället proteiner som normalt är associerade med en mesenkymal, rör-lig fenotyp blivit inducerade, som vi-mentin och N-cadherin.

SNAIL1, SMAD3 och SMAD4 var ökade i EMT-cellerna och ackumulerade

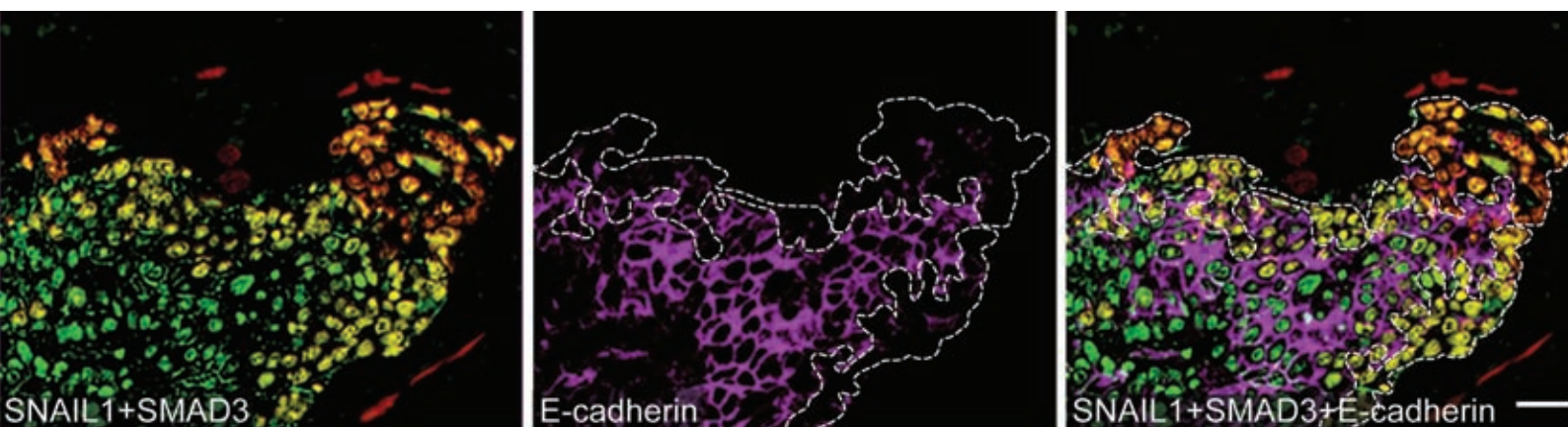
i cellkärnorna. Vi resonerade att om des-sa transkriptionsfaktorer är viktiga för reglering av CAR och E-cadherin borde de också kunna binda till CAR- och E-cadherin-generna. Genom att utföra kro-matin-immunoprecipitations-experi-ment (ChIP), där man kan identifiera protein-DNA-interaktioner, kunde vi visa att SNAIL1 och SMAD3/4 band till CAR- och E-cadherin-generna och att de framförallt rekryterades dit under EMT.

Det visade sig också att SNAIL1 och SMAD3/4 verkade binda nära varandra i CAR- och E-cadherin-generna, vilket tydde på att de skulle kunna binda till varandra och fungera som ett komplex. Genom att studera protein/protein-inter-aktioner kunde vi visa att SNAIL1 och SMAD3/4 faktiskt interagerade med varandra vilket ledde oss till att tro att de också kunde hjälpas åt att reglera CAR- och E-cadherin-generna.

Genregleringsstudier visade att även om både SNAIL1 och SMAD ensamma kunde hämma uttrycket av CAR- och E-cadherin-generna hade de en ökad för-måga att göra detta tillsammans. Det stödde vår hypotes om att SNAIL1 och SMAD fungerade tillsammans som ett komplex.

Det är inte bara mängden SNAIL1 som produceras i cellen som avgör dess aktivitet utan även dess stabilitet och lo-

"Upptäckten av denna nya gen-regleringsmekanism kan leda till utveckling av nya terapier som går ut på att hämma funktionen av tumörproteinkomplexet."



Figur 1. Samuttryck av SNAIL1 och SMAD3 i cellkärnor (gul infärgning av celler i vänster och höger bild) korrelerar med förlust av E-cadherin (lila infärgning av adhesionsproteiner i mitten och höger bild) i invasiva områden av brösttumörer (markerad med vitstreckad linje). Skalarmarkör: 30µm.

kalisation i cellen. Detta regleras bland annat av GSK-3 β som fosforylerar SNAIL1 och därigenom ser till att SNAIL1 transporteras ut från cellkärnan och bryts ned. GSK-3 β är alltså en hämmare av SNAIL1-aktivitet. Den regleras i sin tur av Wnt-signalerings.

Vi utgick ifrån att samtidig hämning av GSK-3 β och stimulering av TGF- β skulle kunna leda till en mer potent stabilisering av SNAIL1 och därigenom en mer effektiv hämning av CAR-genen. För att testa detta använde vi oss av en kommersiellt tillgänglig specifik hämmare av GSK-3 β ¹⁰.

Tillsats av denna hämmare resulterade i stabilisering av SNAIL1-proteinet och en mer effektiv hämning av CAR-genen, vilket stödde hypotesen. Vi fann också att även SMAD3- och SMAD4-proteinerna blev stabiliserade av GSK-3 β -hämmaren. Det tydde på att samtidig stimulering av TGF- β och hämning av GSK-3 β gav ökade mängder SNAIL1- och SMAD3/4-proteiner, som därigenom kunde bilda ett komplex och hämma CAR- och E-cadherin-generna.

EFFEKTIV HÄMNING AV PROTEINER

För att ytterligare studera betydelsen av SNAIL1 och SMAD3/4 vid repression av CAR och andra adhesionsproteiner i EMT använde vi oss av RNA-interferens (RNAi). Detta är en relativt ny teknik som går ut på att blockera syntes av ett specifikt protein i celler. Vi introducerade short interferens RNAs (siRNA)

mot SNAIL1 och SMAD4 i EMT-celler för att studera huruvida blockering av dessa transkriptionsfaktorer skulle påverka nedreglering av CAR.

Introduktion av siRNA mot SNAIL1 och SMAD4 resulterade i effektiv (50–70 procent) hämning av dessa proteiner och signifikant mindre nedreglering av CAR under EMT. Kombinationen av SNAIL1 och SMAD4 siRNA var ännu mer potent och resulterade i nästan ingen nedreglering alls av CAR under EMT. Liknande resultat fick vi för occludin och E-cadherin vilket visade att SNAIL1 och SMAD4 var viktiga för nedreglering av adhesionsproteiner under EMT.

Slutligen var vi nyfikna på att studera om vi kunde finna stöd för att SNAIL1-SMAD3/4-komplexet hade en roll vid EMT och tumörcellsinvasion vid bröstcancer. I samarbete med professor Antonio Garcia de Herreros forskargrupp och Dr Federico Rojo, tumörpatolog, vid IMIM-institutet i Barcelona, analyserade vi därför 25 fall av invasiv duktal bröstcancer för uttryck av SNAIL1, SMAD3/4, CAR och E-cadherin.

Vi fann ett tydligt uttryck av SNAIL1 i en tredjedel av fallen. SNAIL1 lokaliserades till tumörcellskärnor i invasiva områden men kunde inte detekteras i andra delar av tumörerna. SMAD3/4 var mer utbredda i tumörerna jämfört med SNAIL1 och lokaliserades till både cytoplasma och i cellkärnan i tumörcellerna.

I de invasiva delarna av tumörerna var SMAD3/4 starkast och där samloka-

liserade de med SNAIL1 i cellkärnan. Både CAR och E-cadherin fanns uttryckta i stora delar av tumörerna men tväremot SNAIL1 och SMAD3/4 fanns de inte i de invasiva regionerna. Genom att färga samma eller angränsande vävnadssnitt kunde vi direkt jämföra uttryck av SNAIL1 och SMAD3/4 med CAR/E-cadherin.

Vi fann en tydlig korrelation mellan samuttryck av SNAIL1 och SMAD3/4 och förlust av CAR/E-cadherin i invasiva områden (figur 1), vilket stödde vår hypotes om att SNAIL1-SMAD3/4-komplexet driver nedreglering av adhesionsproteiner och EMT i bröstcancer.

VÄG FÖR NYA TERAPIFORMER

I den här studien har vi identifierat ett nytt tumörproteinkomplex som består av transkriptionsfaktorerna SNAIL1 och SMAD3/4. Detta komplex aktiveras i bröstcancer celler under det att de genomgår EMT och blir invasiva. SNAIL1-SMAD3/4-komplexet transporteras då in i cellkärnan där det binder till DNA och stänger av gener som kodar för adhesionsproteiner. Detta leder i sin tur till att cellerna förlorar sin förmåga att binda till varandra och i stället kan börja röra sig och därigenom bli invasiva.

Upptäckten av SNAIL1-SMAD3/4-komplexet bidrar till en ökad förståelse för hur tumörceller blir invasiva och sprider sig. Den bidrar även till att förklara hur flera olika signalvägar samarbetar för att inducera EMT och tumörcellssprid-

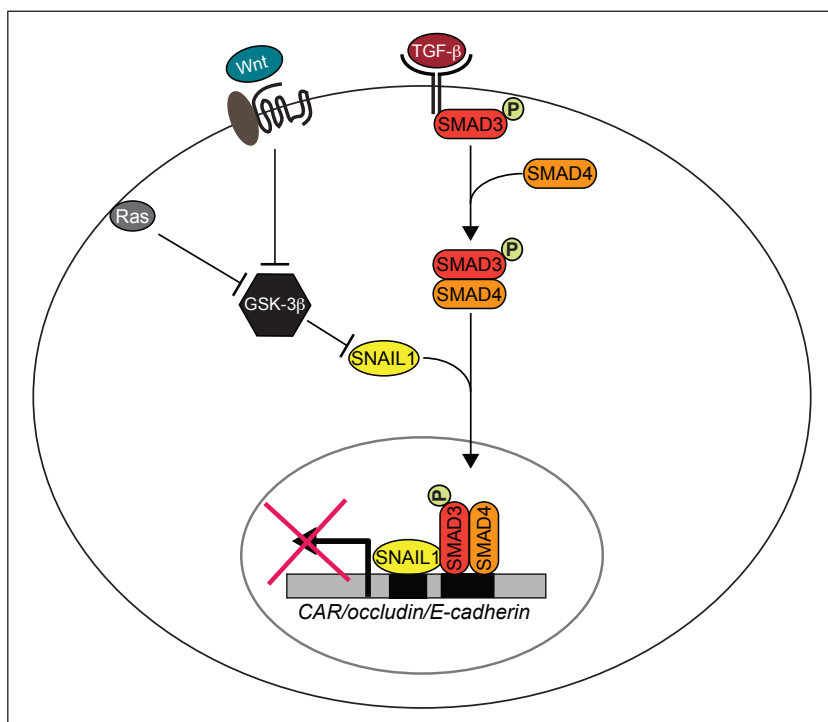
ning. TGF- β inducerar SMAD3/4 och SNAIL1 regleras via GSK-3 β , som i sin tur regleras av Wnt- och Ras-signalering (figur 2).

Man kan därför säga att SNAIL1-SMAD3/4-komplexet representerar en transkriptionell konvergenspunkt mellan dessa signalvägar som tillsammans inducerar EMT. Hämning av SNAIL1-SMAD3/4-komplexet skulle teoretiskt kunna vara en framkomlig väg för nya terapiformer som inriktar sig på att blockera tumörcellsinvasion och spridning. Trots att dödlig cancersjukdom starkt korrelerar med spridning av tumörceller finns i dag få terapier som slår mot spridningsprocessen.

SNAIL1-SMAD3/4-komplexet skulle eventuellt också kunna användas som en ny prognostisk markör för tumörcellsinvasion. Genom att använda nya EMT-markörer i kliniken skulle man kanske kunna identifiera huruvida en tumör har utvecklat ett invasivt beteende tidigare än vad man kan göra i dag.

Det kan leda till att man väljer att sätta in mer aggressiva terapier även i de fall då spridning och metastaser ännu inte har detekterats. Framtiden får utvisa huruvida SNAIL1-SMAD3/4-komplexet kan fungera som en sådan markör.

MEKANISM SOM BLOCKERAR ADHESIONSPROTEINER



Figur 2. Samverkan på transkriptionell nivå blockerar genuttrycket av adhesionsproteiner och EMT. TGF- β -stimulering leder till fosforylering och aktivering av SMAD3/4. Resultat från våra studier visar att SNAIL1 binder till och bildar ett komplex med SMAD3/4. Detta proteinkomplex går in i cellkärnan under EMT där det binder till och hämmar gener som kodar för adhesionsproteiner som CAR, occludin och E-cadherin. SNAIL1 regleras via GSK-3 β , som i sin tur regleras av onkoga signalvägar som Wnt och Ras. SNAIL1-SMAD3/4-komplexet representerar därför en transkriptionell konvergenspunkt mellan TGF- β och Ras/Wnt under EMT.

Referenser

1. Vincent T, Neve EP, Johnson JR, Kukalev A, Rojo F, Albanell J, Pietras K, Virtanen I, Philipson L, Leopold PL, Crystal RG, de Herreros AG, Moustakas A, Pettersson RF, Fuxe J. A SNAIL1-SMAD3/4 transcriptional repressor complex promotes TGF-beta mediated epithelial-mesenchymal transition. *Nat Cell Biol.* 2009;11:943-950.
2. Kalluri R, Weinberg RA. The basics of epithelial-mesenchymal transition. *J Clin Invest.* 2009;119:1420-1428.
3. Massague J. TGFb in Cancer. *Cell.* 2008;134:215-230.
4. Heldin CH, Landstrom M, Moustakas A. Mechanism of TGF-beta signaling to growth arrest, apoptosis, and epithelial-mesenchymal transition. *Curr Opin Cell Biol.* 2009;21:166-176.
5. Batlle E, Sancho E, Franci C, Dominguez D, Monfar M, Baulida J, Garcia De Herreros A. The transcription factor snail is a repressor of E-cadherin gene expression in epithelial tumour cells. *Nat Cell Biol.* 2000;2:84-89.
6. Cano A, Perez-Moreno MA, Rodrigo I, Locascio A, Blanco MJ, del Barrio MG, Portillo F, Nieto MA. The transcription factor snail controls epithelial-mesenchymal transitions by repressing E-cadherin expression. *Nat Cell Biol.* 2000;2:76-83.
7. Zhou BP, Deng J, Xia W, Xu J, Li YM, Gunduz M, Hung MC. Dual regulation of Snail by GSK-3beta-mediated phosphorylation in control of epithelial-mesenchymal transition. *Nat Cell Biol.* 2004;6:931-940.
8. Franci C, Takkunen M, Dave N, Alameda F, Gomez S, Rodriguez R, Escrivá M, Montserrat-Sentis B, Baro T, Garrido M, Bonilla F, Virtanen I, Garcia de Herreros A. Expression of Snail protein in tumor-stroma interface. *Oncogene.* 2006;25:5134-5144.
9. Philipson L, Pettersson RF. The coxsackie-adenovirus receptor--a new receptor in the immunoglobulin family involved in cell adhesion. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2004;273:87-111.
10. Meijer L, Skaltsounis AL, Magiatis P, Polychronopoulos P, Knockaert M, Leost M, Ryan XP, Vonica CA, Brivanlou A, Dajani R, Crovace C, Tarricone C, Musacchio A, Roe SM, Pearl L, Greengard P. GSK-3-selective inhibitors derived from Tyrian purple indirubins. *Chem Biol.* 2003;10:1255-1266.

THERESA VINCENT, POSTDOCTORAL FELLOW, DEPARTMENT OF CELL AND DEVELOPMENTAL BIOLOGY, WEILL MEDICAL COLLEGE OF CORNELL UNIVERSITY, USA, TCV2001@MED.CORNELL.EDU

JONAS FUXE, ASSISTERANDE PROFESSOR, AVDELNINGEN FÖR MEDICINSK BIOKEMI OCH BIOFYSIK (MBB), KAROLINSKA INSTITUTET, JONAS.FUXE@KI.SE

Dalteparin är det enda lågmolekylära heparinet som rekommenderas av ASCO för långtidsbehandling av venös tromboembolism hos cancerpatienter¹

DALTEPARIN REKOMMENDERAS AV ASCO¹

-  Flest indikationer²⁻³
-  Bredast sortiment²⁻³
-  Väldokumenterad
-  Hög leveranssäkerhet
-  Service till sjukvårdspersonal och patienter
-  Godkänd 1988 – över 20 års klinisk erfarenhet i Sverige
-  Produceras i en miljöcertifierad fabrik i Strängnäs

Referenser:

1. Lyman GH, et al. American Society of Clinical Oncology Guideline: Recommendations for Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer. J Clin Oncol 2007;25(34):5490-5505. Tabell 4-5
2. Produktresumé, Fragmin, www.fass.se.
3. Produktresumé, Innohep och Klexane, www.fass.se

Pfizer AB 191 90 Sollentuna
Tel 08-550 520 00 www.pfizer.se



Fragmin® (dalteparinnatrium). Rx. Ingår i läkemedelsförmånen. Godkända indikationer: 1. Behandling av akut djup ventrombos och lungemboli när trombolytisk behandling eller kirurgi inte är aktuell. 2. Cancerpatienter: Behandling och sekundärprevention av djup ventrombos och lungemboli. 3. Trombosprofylax vid kirurgi. 4. Profylax till patienter med kraftigt ökad risk för venös tromboembolism och som är tillfälligt immobiliserade p.g.a. akut sjukdomstillstånd som t.ex. hjärtinsufficiens, andningsinsufficiens, allvarlig infektion. 5. Instabil kranskärlssjukdom (instabil angina och icke Q-vågsinfarkt). 6. Trombosprofylax-antikoagulation vid extrakorporeal cirkulation under hemodialys och hemofiltration. Kontraindikationer: Överkänslighet för Fragmin eller andra lågmolekylära hepariner och/eller heparin t.ex. tidigare konstaterad eller misstänkt immunologiskt medierad heparininducerad trombocytopeni (typ II). Akut gastroduodenalt ulcus och hjärnblödning eller annan aktiv blödning. Svår koagulationsrubning. 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). Styrkor: 2500 IE/ml, 10000 IE/ml, 25000 IE/ml. Förpackningar och priser: se fass.se. För gällande priser på sjukhusartiklar på rekvisition, se regionala upphandlingsavtal. Datum för senaste översyn av produktresumén 2008-09-24. För mer information se www.fass.se

••• bröstcancer

”Metoden gör det möjligt att studera ett stort antal genuttryck, i detta fall cirka 27 000.”

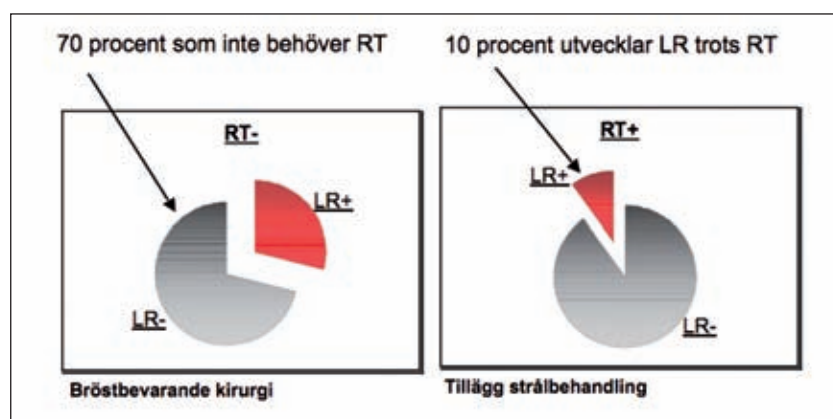


Genprofil identifierar **ICKE-STRÅLKÄNSLIGA** patienter

Bland de ER-positiva brösttumörerna kunde ST-läkaren Emma Niméus-Malmström på Onkologen i Lund i sin avhandling påvisa en genprofil som identifierar de patienter som trots strålbehandling utvecklar lokalrecidiv efter bröstbevarande kirurgi. Den framtida kliniska nyttan är att patienter med denna genprofil i stället för bröstbevarande kirurgi och gängse strålbehandling kanske borde mastektomeras, erhålla en högre stråldos, så kallad boost, och/eller någon annan adjuvant behandling, skriver **Emma Niméus-Malmström**, som här sammanfattar sina fynd.

Majoriteten av patienter med bröstcancer opereras i dag med bröstbevarande kirurgi och får därefter postoperativ strålbehandling för att minska risken för återfall i samma bröst (lokalrecidiv). Efter enbart bröstbevarande kirurgi utvecklar cirka 30 procent av patienterna lokalrecidiv efter en uppföljningstid av 15 år. Med tillägg av strålbehandling reduceras denna siffra till 10 procent¹ (figur 1).

ANDELEN ICKE-STRÅLKÄNSLIGA PATIENTER



Figur 1. Bland dem som behandlas med enbart bröstbevarande kirurgi (vänster bild) utvecklar en tredjedel lokalrecidiv. Detta innebär att två tredjedelar botas med enbart kirurgi. Vid tillägg med strålbehandling (höger bild) utvecklar nio tiondelar av patienterna inte lokalrecidiv men samtidigt har tio procent alltså ingen nytta av strålbehandlingen. RT= strålbehandling; LR= lokalrecidiv, lokalt återfall.

Det finns således en grupp patienter som trots tillägg av strålbehandling utvecklar lokalrecidiv. Dessa patienter bör behandlas på annat sätt, till exempel operera bort hela bröstet (mastektomi), öka stråldosen (boost) och/eller ytterligare medikamentella tilläggsbehandlingar (adjuvant behandling).

Ett lokalrecidiv innebär ökad risk för fjärrmetastaser och lägre överlevnad^{2,3,4}. En stor metanalys har visat att om man undviker fyra lokalrecidiv genom strålbehandling sparas ett liv^{1,2}.

De kliniska markörer som finns i dag för lokalrecidiv är radikalitet, ålder, tu-

mörstorlek, histologisk grad och multicentricitet^{1,5,6,7,8,9}. Dessa markörer är dock svaga och används inte i klinken. Behovet av att finna nya markörer för förutsägandet av lokalrecidiv är därför stort.

GENEXPRESSIONSANALYS

Ett av delarbetena i avhandlingen fokuserar på att hitta den patientgrupp som utvecklat lokalrecidiv efter bröstbevarande kirurgi trots strålbehandling och som möjligen kan vara orsakad av strålresistens. Studien har gjorts som ett nationellt samarbete mellan Bröstcancergrupperna i Södra, Västra, Stockholm-

Gotlands och Sydöstra sjukvårdsregionen.

I studien inkluderades en mycket homogen patientgrupp av 143 lymfkörtelnegativa patienter som alla var radikalt opererade med bröstbevarande kirurgi för tumörer mindre än 31 millimeter. De patienter som erhöll postoperativ strålbehandling fick standarddos, det vill säga 50 Gy på 25 fraktioner utan boost.

Bara enstaka patienter erhöll adjuvant medicinsk behandling. Dessutom exkluderades patienter med kontralateral bröstcancer och fjärrecidiv samtidigt eller före lokalrecidivet, samt multifokala tumörer. I studien användes en array-baserad teknik för att studera genuttryck på RNA-nivå (oligonucleotide array).

Metoden gör det möjligt att studera ett stort antal genuttryck, i detta fall cirka 27 000. Eftersom genuttrycket i ER-positiva (östrogenreceptorpositiva) och ER-negativa bröstcancerar uppvisar mycket stora skillnader subgrupperades patienterna med hänsyn till ER-status, där detta var möjligt^{10,11}.

GENPROFIL SOM SÄRSKILJER

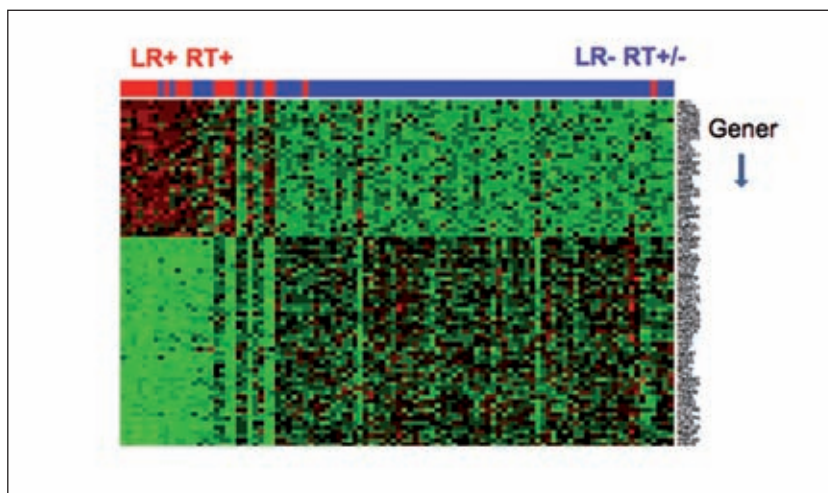
Hundra patienter i studien hade ER-positiva tumörer och det var just bland dessa som en genprofil kunde påvisas som identifierade de patienter som utvecklade lokalrecidiv trots strålbehandling. Genprofilen kunde alltså särskilja dessa patienter från de patienter som inte utvecklade lokalrecidiv, med eller utan strålbehandling med en ROC-area (statistiskt mått) på 0,91 ($p=9 \times 10^{-6}$).

Denna signal är mycket stark. I kliniken skulle detta betyda att med en sensitivitet på 90 procent (18 av 20 med lokalrecidiv klassas rätt) erhåller man en specificitet på 88 procent (70 av 80 patienter utan lokalrecidiv klassas rätt).

Genprofilen gav även tilläggsinformation till de i dag etablerade kliniska markörerna ålder, histologisk grad och tumörstorlek. Den framtida kliniska nyttan av dessa fynd, om de kan bekräftas, är att patienter med denna genprofil i stället kanske borde mastektomeras, erhålla en högre stråldos, så kallad boost, och/eller någon annan adjuvant behandling.

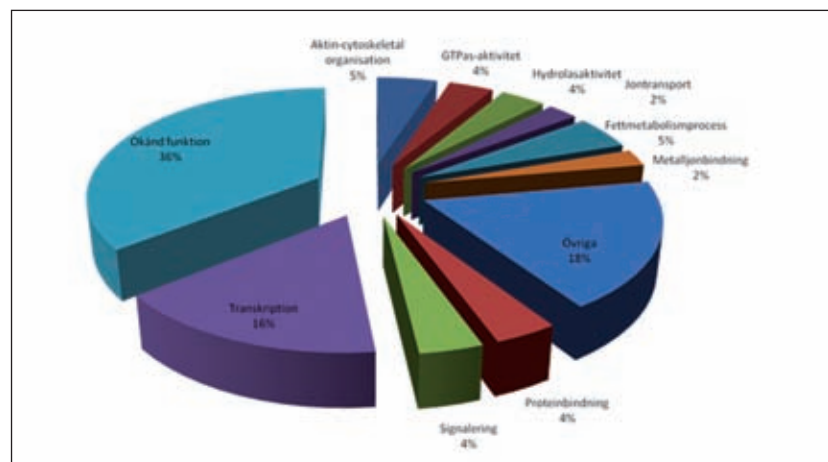
Biologin bakom dessa gener är av stort intresse och i figur 2 ser man tydligt hur de 81 viktigaste generna kan särskilja patienter med lokalrecidiv trots

GENEXPRESSIONSMÖNSTER



Figur 2. De 81 viktigaste generna (till höger), som särskiljer patienter med lokalrecidiv trots strålbehandling (LR+RT+) från de patienter som inte utvecklat lokalrecidiv med eller utan strålbehandling (LR-RT+/-) ($p=1 \times 10$).

FÖRDELNING AV GENFUNKTIONER I GENEXPRESSIONSANALYSEN



Figur 3. Biologiska funktioner som tycks vara viktiga för strålresistens.

strålbehandling från de patienter som inte utvecklat lokalrecidiv, med eller utan strålbehandling. Gener som är involverade i ribosomalt RNA är höguttryckta, men vi identifierade även många gener som är involverade i transkription, signalering, fettmetabolism och cytoskeletala gener (figur 3).

Bland de ER-negativa patienterna erhöles en ROC-area på 0,74 ($p=0,08$), dock med betydligt färre patienter ($n=21$).

MYCKET LOVANDE GENPROFIL

Vi planerar nu att validera dessa resultat i ett nytt patientmaterial. Om profilen kan visas vara prediktiv även i ett obe-

roende patientmaterial kommer vi att utvärdera genprofilen i en prospektiv studie (figur 4).

En annan frågeställning i samma studie var om man kunde hitta den patientgrupp som inte behöver strålbehandling. Många patienter (figur 1) utvecklar inte lokalrecidiv, även om de inte fått postoperativ strålbehandling. De blir alltså överbehandlade med onödiga biverkningar och kostnader för samhället som följd.

För att försöka identifiera de patienter som inte behöver postoperativ strålbehandling jämfördes generna för de patienter som efter bröstbevarande kirurgi och utan postoperativ strålbehandling

ABSTRAL® – FÖR GENOMBROTSSMÄRTA* VID CANCER



Abstral® fentanyl matchar
genombrottssmärtans profil
och verkar inom 15 minuter.^{1,2-4,7-8}

Dessutom är Abstral® enkelt
och bekvämt att använda.^{1,5,6}

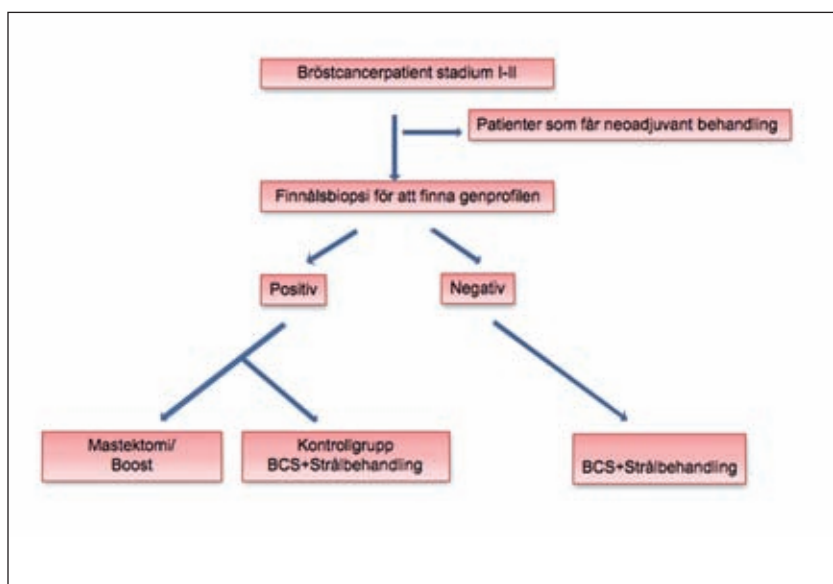


*Genombrottssmärta slår till snabbt, har en intensiv smärtepp och klingar oftast av inom 30 minuter. 1.Davies A (ed.) Cancer-related Breakthrough Pain, Oxford University Press, 2006. 2.Coluzzi PH, Am J Hosp Palliat Care 1998; 15: 13-22. 3.Zepetella G. J Pain Symptom Manage 2008; 35(5): 563-567. 4.McMenamin E, Farrar JT. Expert Rev Neurotherapeutics 2002; 2(5): 625-629. 5.Weinberg DS et al. Clin Pharmacol Ther 1988; 44: 335-342. 6.Zepetella G. Palliat Med 2001; 15: 323-328. 7.Läkemedelsverket, Produktresumé Abstral Sublingual tablet, 2008-02-29, senaste översyn 2009-09-02. 8.Data on file Study SuF-002. 9.Lennernäs B et al. Br J Clin Pharmacol 2005; 59(2): 249-253. **Abstral®** Förkortad förskrivningsinformation. Produktbeskrivning: Abstral® (resorbiblett, sublingual) 100, 200, 300, 400, 600 och 800 mikrogram fentanyl. **N02AB03. Indikationer:** Behandling av genombrottssmärta hos vuxna patienter som redan behandlas med opioider för långvarig cancersmärta. Genombrottssmärta är ett övergående smärtskov under en i övrigt kontrollerad långvarig smärta. **Dosering:** Abstral® skall endast administreras till patienter som betraktas som toleranta mot den opioidbehandling de får mot sin ihållande cancersmärta. Abstral® sublinguala resorbibletter skall administreras direkt under tunga, i den djupaste delen och skall lösas upp helt och hållet utan att sväljas eller tuggas. Den optimala dosen av Abstral bestäms genom en upptrer, individuellt anpassad för varje patient. Flera olika doser finns tillgängliga för användning under dosstireringsfasen. Initialt bör en Abstral® dos på 100 mikrogram användas och därefter titreras upp efter behov. Patienterna skall övervakas noggrant tills en optimal dos erhålls. Användning till äldre samt speciella patientgrupper: Dosstireringen måste ske med särskild omsorg vid behandling av äldre samt patienter med nedsatt njur- och leverfunktion. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. Abstral® är kontraindicerat till opioidnaiva patienter på grund av risken för livshotande andningsdepression. Uttalad andningsdepression eller grava

obstruktiva lungsjukdomar. Samtidig administrering av MAO-hämmare eller inom 14 dagar efter utsättande av MAO-hämmare. Samtidig användning av blandade agonister/antagonister. Patienter under 18 år. **Varningar och försiktighet:** Patienter och deras vårdgivare måste informeras om att Abstral innehåller en aktiv substans i en mängd som kan vara dödlig för ett barn och att tablettorna därför alltid måste förvaras utom syn och räckhåll för barn. Innan behandling med Abstral® påbörjas är det viktigt att den behandling med långverkande opioid som patienten får för att kontrollera den ihållande smärtan har stabiliserats. Tolerans och fysiskt och/eller psykologiskt beroende kan utvecklas vid upprepade administrering av opioider såsom fentanyl. Liksom med alla opioider finns det en risk för kliniskt signifikant andningsdepression associerad med användning av Abstral®. Särskild försiktighet bör iaktas under dosstirering av Abstral® hos patienter med kronisk obstruktiv lungsjukdom eller andra medicinska tillstånd som predisponerar för andningsdepression. Abstral® skall endast administreras med yttersta försiktighet till patienter som kan vara särskilt utsatta för intrakraniella effekter av hyperkapni. Hos patienter med huvudskador kan det kliniska förloppet maskeras vid användning av opioider. Försiktighet bör iaktas vid behandling av patienter med bradykardi, hypovolemi hypotension, munsrår eller mukositt. **Interaktioner:** Fentanyl metaboliseras av CYP3A4. Läkemedel som hämmar CYP3A4-aktivitet, som makrolidantibiotika (t.ex. erytromycin), antimykotika av azoltyp (t.ex. ketokonazol, itraconazol) eller vissa proteashämmare (t.ex. ritonavir) kan öka biotillgängligheten för fentanyl genom att minska dess systemiska clearance, och därigenom potentiellt förstärka eller förlänga opioideffekterna. Det är även känt att grapefrukt-juice hämmar CYP3A4. Fentanyl bör därför ges med försiktighet om det administreras samtidigt med CYP3A4-hämmare. Samtidig användning av andra CNS-depressiva medel, såsom andra morfinderivat (analgetika och hostdämpande), narkosmedel, skelettmuskelrelaxerande medel, sederande antidepressiva,

sederande H1-antihistaminer, barbiturater, anxiolytika (d.v.s. bensodiazepiner), hypnotika, antipsykotika, klonidin och närbesläktade substanser kan framkalla en ökning av de CNS-deprimerande effekterna. Andningsdepression, hypotension och djup sedering kan uppträda. Alkohol potentierar den sederande effekten hos morfinbaserade analgetika; därför rekommenderas ej samtidig administrering av alkoholhaltiga drycker eller läkemedel och Abstral®. **Graviditet:** Säkerheten hos fentanyl vid användning under graviditet har ej fastställts. Fentanyl skall endast användas under graviditet i de fall det är absolut nödvändigt. Fentanyl bör ej användas under värkarbete och förlossning (inklusive kejsarsnitt), eftersom fentanyl passerar över placentan och kan orsaka andningsdepression hos fostret eller det nyfödda barnet. **Amning:** Fentanyl utsöndras i bröstmjölk och bör endast användas till ammande kvinnor om nyttan tydligt uppväger de potentiella riskerna för både moder och barn. **Trafik:** Fentanyl kan nedsätta den mentala eller fysiska förmågan att utföra potentiellt farliga uppgifter som att framföra fordon eller använda maskiner. Patienter bör avrådas från att framföra fordon eller använda maskiner om de drabbas av yrsel eller dåsigheit eller upplever dubbelseende eller dimsyn medan de tar Abstral®. **Biverkningar:** De biverkningar som är typiska för opioider kan förväntas med Abstral®. De allvarligaste biverkningarna är andningsdepression, hypotension och chock. Övriga mycket vanliga rapporterade biverkningar innefattar: illamående, kräkningar, förstoppning, huvudvärk, somnolens/trötthet och yrsel. Se SPC-text för detaljer om dessa och andra biverkningar. **Förpackningar:** Resorbiblett, sublingual 100 mikrogram, 10 st och 30 st i blister, Resorbiblett, sublingual 200 mikrogram, 10 st och 30 st i blister, Resorbiblett, sublingual 300 mikrogram, 30 st i blister, Resorbiblett, sublingual 400 mikrogram, 30 st i blister, Resorbiblett, sublingual 600 mikrogram, 30 st i blister, Resorbiblett, sublingual 800 mikrogram, 30 st i blister. För ytterligare information se: www.fass.se. Datum för sammanställning: oktober 2009, ProStrakan AB, Box 303, 751 05 Uppsala

PROSPEKTIV RANDOMISERAD STUDIE AV GENPROFILEN



Figur 4. Om genprofilen kan valideras i en ny studie kan man gå vidare med en prospektiv studie. Finnålsbiopsi kan då tas preoperativt och förutsäga om patienten har profilen eller inte. Om en patient är positiv, det vill säga enligt vår teori inte svarar på strålbehandling, kommer patienten att randomiseras mellan mastektomi/boost/annan medicinsk tilläggsbehandling och en kontrollgrupp som behandlas på sedvanligt sätt (bröstbevarande kirurgi och strålbehandling utan boost). Patienter med negativ profil behandlas på sedvanligt sätt. BCS= bröstbevarande kirurgi.

utvecklat lokalrecidiv med dem som inte utvecklat lokalrecidiv (figur 1). Här hittades en svagare genprofil med en ROC-area på 0,66 ($p=0,04$). Vid denna jämförelse var det för få patienter ($n=66$) för att patienterna skulle kunna delas upp i en ER-positiv och en ER-negativ undergrupp.

Konklusionen av arbetet är att en mycket lovande genprofil har identifierats, som möjligen kan förutsäga strålresistens. Denna studie är ett exempel på translationell forskning som varit möjlig att göra genom ett nationellt samarbete mellan olika sjukvårdsregioner i Sverige och också genom ett multidisciplinärt samarbete mellan onkologer, kirurger, patologer, tumörbiologer och statistiker.

Artikeln har tidigare publicerats i *Breast Cancer Research* 2008, 10:R34¹².

Referenser

1. Clarke M, Collins R, Darby S, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. Dec 17 2005;366(9503):2087-2106.
2. Punglia RS, Morrow M, Winer EP, Harris JR. Local therapy and survival in breast cancer. *N Engl J Med*. Jun 7 2007;356(23):2399-2405.
3. Touboul E, Buffat L, Belkacemi Y, et al. Local recurrences and distant metastases after breast-conserving surgery and radiation therapy for early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Jan 1 1999;43(1):25-38.
4. Fortin A, Larochelle M, Laverdiere J, Laver-tu S, Tremblay D. Local failure is responsible for the decrease in survival for patients with breast cancer treated with conservative surgery and postoperative radiotherapy. *J Clin Oncol*. Jan 1999;17(1):101-109.
5. Voogd AC, Nielsen M, Peterse JL, et al. Differences in risk factors for local and distant recurrence after breast-conserving therapy or mastectomy for stage I and II breast cancer: pooled results of two large European randomized trials. *J Clin Oncol*. Mar 15 2001;19(6):1688-1697.
6. Fredriksson I, Liljegren G, Palm-Sjovall M, et al. Risk factors for local recurrence after breast-conserving surgery. *Br J Surg*. Sep 2003;90(9):1093-1102.
7. Leopold KA, Recht A, Schnitt SJ, et al. Results of conservative surgery and radiation therapy for multiple synchronous cancers of one breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Jan 1989;16(1):11-16.
8. Kurtz JM, Jacquemier J, Amalric R, et al. Breast-conserving therapy for macroscopically multiple cancers. *Ann Surg*. Jul 1990;212(1):38-44.
9. Park CC, Mitsumori M, Nixon A, et al. Outcome at 8 years after breast-conserving surgery and radiation therapy for invasive breast cancer: influence of margin status and systemic therapy on local recurrence. *J Clin Oncol*. Apr 2000;18(8):1668-1675.
10. Wang Y, Klijn JG, Zhang Y, et al. Gene-expression profiles to predict distant metastasis of lymph-node-negative primary breast cancer. *Lancet*. Feb 19-25 2005;365(9460):671-679.
11. Eden P, Ritz C, Rose C, Ferno M, Peterson C. "Good Old" clinical markers have similar power in breast cancer prognosis as micro-array gene expression profilers. *Eur J Cancer*. Aug 2004;40(12):1837-1841.
12. Nimeus-Malmstrom E, Krogh M, Malmstrom P, et al. Gene-expression profiling in primary breast cancer distinguishes patients developing local recurrence after breast-conservation surgery, with or without post-operative radiotherapy. *Breast Cancer Res*. Apr 22 2008;10(2):R34.

EMMA NIMEUS-MALMSTRÖM, ST-LÄKARE, ONKOLOGISKA KLINIKEN, UNIVERSITETSSJUKHUSET I LUND



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

Fortsatt goda nyheter

Arimidex är statistiskt signifikant bättre än tamoxifen
vad gäller:

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

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



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

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

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



Tidig diagnostik av prostatacancer

PSA-TEST BEHÖVER KOMPLETTERAS

Den europeiska ERSPC-studien visade att screening med hjälp av PSA-test sänker dödligheten i prostatacancer men till priset av överdiagnostik. En fjärdedel av män med PSA-nivåer över 3,0 ng/ml har prostatacancer vid biopsi. Det behövs därför kompletterande tester för att identifiera aggressiva tumörer innan allmän screening kan införas, skriver överläkare **Benny Holmström**, kirurgkliniken, Gävle sjukhus, postdoc **Mattias Johansson**, International Agency for Research on Cancer, Lyon, och professor **Pär Stattin**, Urologi och andrologi, Umeå universitet.

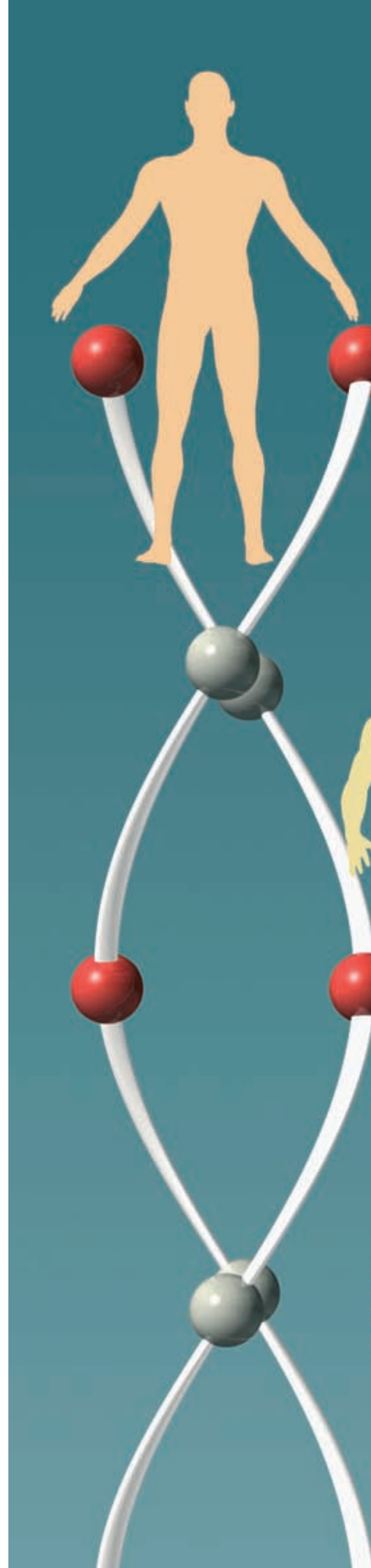
I våras publicerades resultat från den europeiska screeningstudien ERSPC (the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer) där 182 000 män från sju europeiska länder i åldrarna 50 till 74 år PSA-testats och följts i genomsnitt nio år¹. Dödligheten i prostatacancer bland män i screeninggruppen var 0,29 procent (214 av 72 890) jämfört med 0,36 procent (326 av 89 353) i kontrollgruppen. Det innebär att PSA-screening och tidig behandling gav en tjugoprocentig sänkning av dödligheten i prostatacancer.

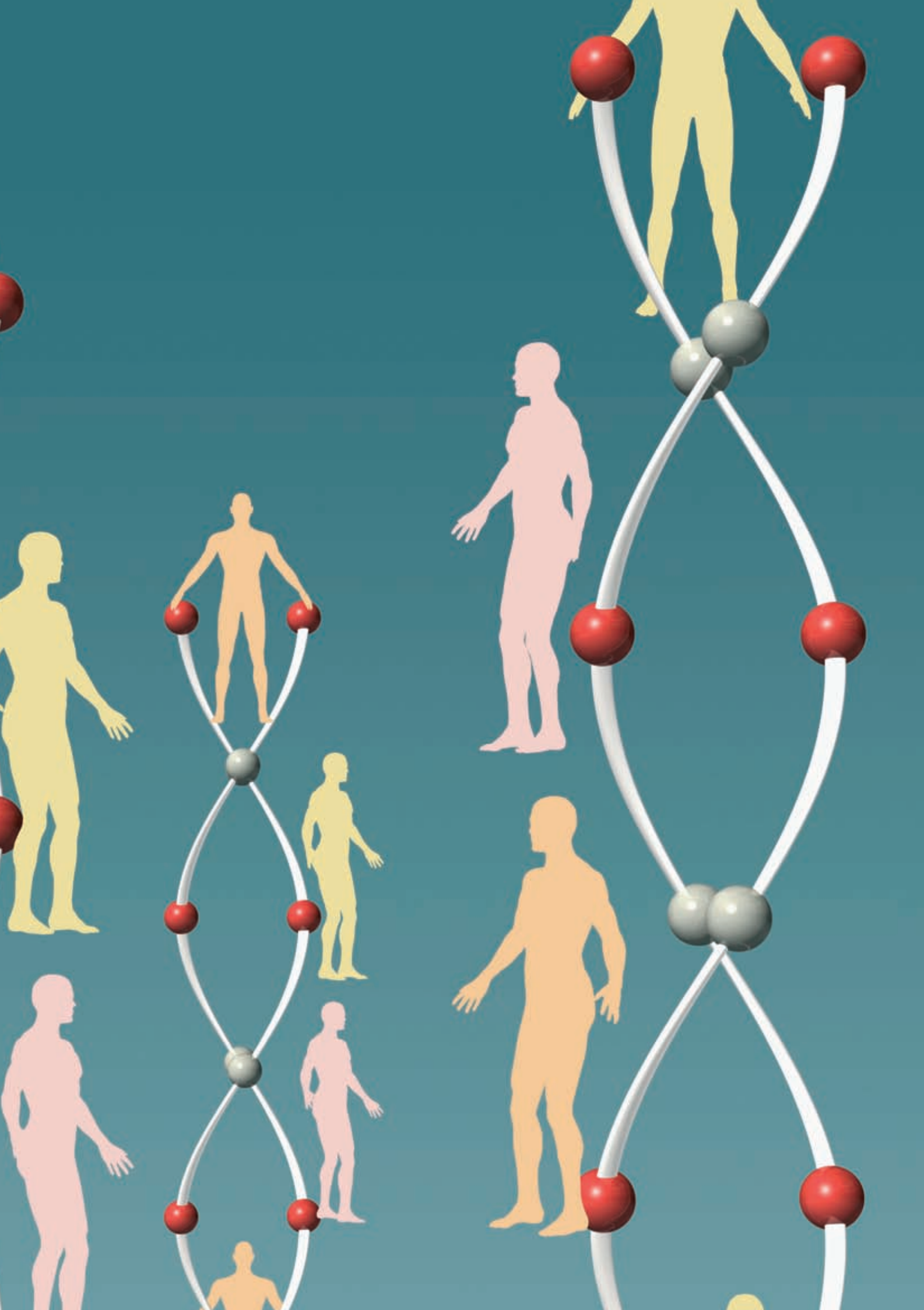
Totalt behövde 1 410 män erbjudas screening och 48 män behövde genomgå kurativt syftande behandling för att rädda en man från att dö av prostatacancer. Ska man tolka dessa data som att det nu är dags att införa allmän screening för prostatacancer?

ÖVERDIAGNOSTIK MÅSTE MINIMERAS

Innan allmän screening införs måste en rad krav vara uppfyllda. Överdiagnostik och överbehandling måste minimeras genom att screeningmetoden har tillräckligt hög specificitet för att minimera antalet falskt positiva test och sensitiviteten måste samtidigt vara hög för att minimera antalet falskt negativa test. För att ett test ska vara tillräckligt bra för populationsscreening för en sjukdom med låg prevalens har det framförts att specificiteten bör vara minst 95 procent och sensitiviteten minst 50 procent^{2,3}.

Ett prediktivt tests egenskaper kan beskrivas med dess specificitet och sensitivitet. Specificiteten anger andelen sant negativa test, det vill säga friska som testar negativt. Sensitivitet anger andelen sant positiva test, det vill säga sjuka som testar positivt. Genom att





Tabell 1. Likelihood ratio, specificitet och sensitivitet vid olika PSA-gränser

PSA gräns	Positiv likelihood ratio ¹	Negativ likelihood ratio ²	Specificitet	Sensitivitet
1	1,73	0,08	0,44	0,96
3	4,51	0,47	0,87	0,59
4	5,45	0,61	0,92	0,44
5	6,35	0,70	0,95	0,33
10	12,34	0,88	0,99	0,13

1 Positiv likelihood ratio: sensitiviteten/(1-specificiteten)

2 Negativ likelihood ratio: (1-sensitiviteten)/specificiteten

väga samman specificitet och sensitivitet kan arean under kurvan (AUC) beräknas i en ROC-analys (receiver operating characteristics). En AUC på 0,5 motsvarar "krona eller klave" och en AUC på 1,0 motsvarar det perfekta testet, det vill säga specificitet och sensitivitet är bägge 100 procent.

I fall-kontrollstudier i prospektiva kohorter mäts PSA-nivåerna i frysta blodprover från män som diagnostiserats med prostatacancer under uppföljningstiden (tiden från blodprovstagning till genomförandet av studien) och jämförs med PSA-nivåerna bland friska kontroller. Under uppföljningstiden har fall och kontroller lika stor risk att diagnostiseras med prostatacancer oberoende av deras initiala PSA-nivå och tack vare att de initiala PSA-nivåerna är okända och inte driver den diagnostiska aktiviteten kan sensitiviteten och specificiteten beräknas.

Flera prospektiva studier har beräknat sensitivitet och specificitet för PSA som markör för framtida diagnos av prostatacancer^{4,5,6,7,8}. I dessa studier fann man en specificitet mellan 91 procent och 97 procent och en sensitivitet mellan 35 procent och 57 procent vid en PSA-gräns på 4,0 ng/ml. Arean under ROC-kurvan för PSA var i de prospektiva studier mellan 0,75 och 0,84^{5,7,8,9}.

SANNOLIKHETSKVOTEN BRA VERKTYG

Likelihood ratio (ungefär sannolikhetskvot) är ett effektivt verktyg för att värdera nyttan av ett screeningtest då det inte påverkas av sjukdomsprevalensen. Likelihood ratio uttrycker sannolikheten att en sjuk individ har ett visst testresultat jämfört med sannolikheten att en frisk individ har samma testresultat¹⁰.

Positiv likelihood ratio beräknas genom att dividera sensitiviteten med (1-specificiteten), och ett värde över 10 anses vara en stark indikation på sjukdom. Negativ likelihood ratio beräknas genom att dividera (1-sensitiviteten) med specificiteten, och ett värde under 0,1 anses vara en stark indikation på avsaknad av sjukdom¹¹. Något förvånande har likelihood ratio inte tidigare använts vid utvärdering av PSA som screeningtest för prostatacancer.

I en nyligen publicerad fall-kontrollstudie undersökte vi likelihood ratio som utvärdering av PSA som screeningtest⁸. Trots att PSA hade en AUC på 0,84 uppfyllde PSA inte de kriterier som krävs av ett screeningtest. Positiv likeli-

hood ratio var 5,5 och negativ likelihood ratio var 0,6 vid en PSA-gräns på 4,0 ng/ml (tabell 1). Vid PSA-nivåer under 1,0 ng/ml var risken mycket liten (1,2 procent), för en framtida aggressiv prostatacancer medan PSA-nivåer över 1,0 ng/ml innebar en successivt ökande risk för prostatacancer⁸.

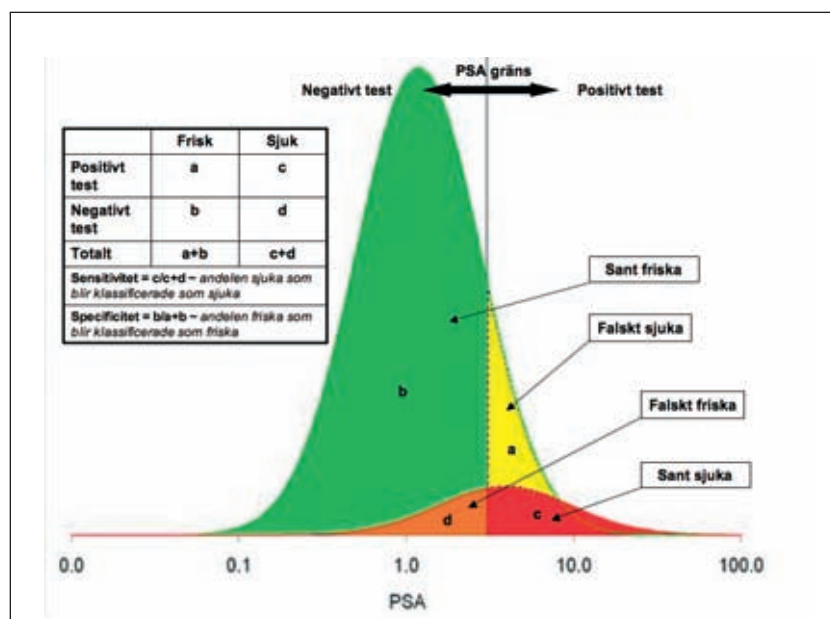
Orsaken till att PSA inte uppfyller de formella kriterierna för ett screeningtest är att normalfördelningskurvorna för PSA-nivåerna för män som senare diagnostiserades med prostatacancer och övriga män till stor del överlappar (figur 1).

Figur 2 illustrerar att en mycket stark association mellan test och sjukdom måste finnas för att nå de extremt höga nivåer av relativa risker som krävs för att skillnaden i distribution mellan fall och kontroller ska vara tillräckligt stor för att uppnå önskvärd specificitet och sensitivitet¹².

SLUTSATSER

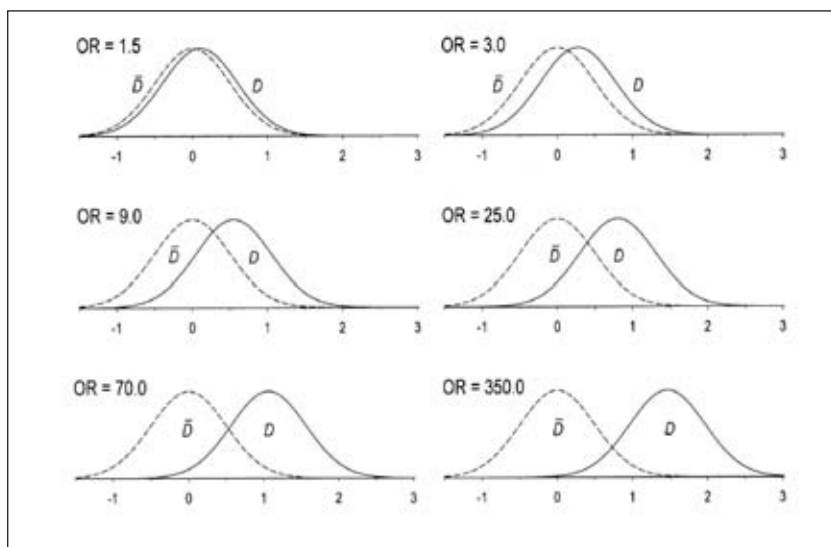
Sänkt dödlighet i prostatacancer till priset av överdiagnostik och överbehandling var fyndet i ESRPC-studien¹. Cirka 10 procent av medelålders män har PSA-nivåer över 3,0 ng/ml och knappt en fjärdedel av dessa män har en prostatacancer vid mellannålsbiopsi av prostata^{13,14}. Det ska sättas i relation till att av

SENSITIVITET OCH SPECIFICITET BEROENDE PÅ BRYTPUNKT FÖR PSA



Figur 1. Normalfördelningskurvorna för PSA-nivåer i populationen med illustration av hur olika brytpunkter för PSA påverkar testets sensitivitet och specificitet. På x-axeln illustreras PSA-nivå och på y-axeln antalet män i populationen med en viss PSA-nivå.

NORMALFÖRDELNINGSKURVORNA VID OLIKA ODDS RATIO



Figur 2. Figuren visar den sannolika distributionen hos en markör X hos fall (heldragen linje) och kontroller (streckad linje) överensstämmande med den logistiska modellen $\text{logit}P(D = 1|X) = \alpha + \beta X$. OBS! grekiska tecken alfa och beta/Det har antagits att X har ett medelvärde på 0 och en standarddeviation på 0,5 hos kontrollerna så att en enhets ökning representerar skillnaden mellan 84:e och 16:e percentilen av X hos kontrollerna. Markören är normalfördelad, med samma variation hos fallen. Odds ratio (OR) per enhet förhöjning av X visas i figuren. (Odds ratio är ungefär detsamma som relativ risk, när risken är liten.)

Källa: Pepe et al Am J Epidemiol 2004;159:882-90,

44 025 dödsfall hos män i Sverige år 2007 så orsakades 2 470 dödsfall av prostatacancer¹⁵. Andra tester i tillägg till PSA behövs för att identifiera aggressiva tumörer innan populationsscreening för prostatacancer införs i Sverige¹⁶.

Referenser

1. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, et al. Screening and Prostate-Cancer Mortality in a Randomized European Study. *N Engl J Med* 2009;360:1320-8.
2. Lilienfeld AM. Some limitations and problems of screening for cancer. *Cancer* 1974;33:1720-4.
3. Baker SG. Identifying Combinations of Cancer Markers for Further Study as Triggers of Early Intervention Biometrics 2000;56:1082-87.

4. Stenman UH, Hakama M, Knekt P, Aromaa A, Teppo L, Leinonen J. Serum concentrations of prostate specific antigen and its complex with alpha 1-antichymotrypsin before diagnosis of prostate cancer. *Lancet* 1994;344:1594-8.

5. Gann PH, Hennekens CH, Stampfer MJ. A prospective evaluation of plasma prostate-specific antigen for detection of prostatic cancer. *JAMA* 1995;273:289-94.

6. Hakama M, Stenman UH, Aromaa A, Leinonen J, Hakulinen T, Knekt P. Validity of the prostate specific antigen test for prostate cancer screening: followup study with a bank of 21,000 sera in Finland. *J Urol* 2001;166:2189-91.

7. Gann PH, Ma J, Catalona WJ, Stampfer MJ. Strategies combining total and percent free prostate specific antigen for detecting prostate cancer: a prospective evaluation. *J Urol* 2002;167:2427-34.

8. Holmström B, Johansson M, Bergh A, Stenman U-H, Hallmans G, Stattin P. Prostate specific antigen for early detection of prostate cancer: longitudinal study. *BMJ* 2009;339:b3537.

9. Lilja H, Ulmert D, Björk T, Becker C, Serio AM, Nilsson JA, et al. Long-term prediction of prostate cancer up to 25 years before diagnosis of prostate cancer using prostate kallikreins measured at age 44 to 50 years. *J Clin Oncol* 2007;25:431-6.

10. Deeks JJ, Altman DG. Diagnostic tests 4: likelihood ratios. *BMJ* 2004;329:168-9.

11. Jaeschke R, Guyatt G, Lijmer J. Diagnostic tests. In: Guyatt G, Rennie D, eds. *Users guides to the medical literature*. Chicago: AMA Press;2002:121-40.

12. Pepe MS, Janes H, Longton G, Leisenring W, Newcomb P. Limitations of the odds ratio in gauging the performance of a diagnostic, prognostic, or screening marker. *Am J Epidemiol* 2004;159:882-90.

13. De Koning HJ, Auvainen A, Berenguer Sanches A, Calais da Silva F, Ciatto S, Denis L, et al. Large-scale randomized prostate cancer screening trials: program performances in the European Randomized Screening for Prostate Cancer trial and the Prostate, Lung, Colorectal and Ovary cancer trial. *Int J Cancer* 2002;97:237-44.

14. Hugosson J, Aus G, Lilja H, Lodding P, Pihl CG. Results of a randomized, population-based study of biennial screening using serum prostate-specific antigen measurement to detect prostate carcinoma. *Cancer* 2004;100:1397-405.

15. Statistik om hälsa, vårdutnyttjande, sociala förhållanden och socialtjänst. <http://www.socialstyrelsen.se/uppfoljning/statistik/statistikdatabas>

16. Ilic D, Green S. Prostate specific antigen for detecting early prostate cancer. *BMJ* 2009;339:b3572

BENNY HOLMSTRÖM, ÖVERLÄKARE, VERKSAMHETSOMRÅDE KIRURGI, GÄVLE SJUKHUS OCH DOKTORAND, INSTITUTIONEN FÖR KIRURGISK OCH PERIOPERATIV VETENSKAP, UROLOGI OCH ANDROLOGI, UMEÅ UNIVERSITET



MATTIAS JOHANSSON, POSTDOCTORAL FELLOW, INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (IARC), LYON, FRANKRIKE



PÄR STATTIN, PROFESSOR, INSTITUTIONEN FÖR KIRURGISK OCH PERIOPERATIV VETENSKAP, UROLOGI OCH ANDROLOGI, UMEÅ UNIVERSITET



SVENSKA BRÖSTCANCERGRUPPENS STATE OF THE ART-MÖTE 2009 I VÄSTERÅS

Nationellt och internationellt på bröstcancerdagarna

Under slutet av "bröstcancer månaden" oktober var det dags för Svenska bröstcancergruppens State of the Art-möte som arrangeras vartannat år. Denna gång var Uppsala-Örebroregionen ansvariga och mötet förlades till Aros kongresscenter i Västerås den 22–23 oktober där det senaste inom modern bröstcancer vård sammanfattades. Programmet innehöll såväl nationella synvinklar som internationella utblickar med flera prominenta föreläsare. Överläkare **Henrik Lindman**, Uppsala, rapporterar från mötet.

Mötet föregicks av ett möte för bröstsköterskenätverket under onsdagen innan det officiellt öppnades av professor **Leif Bergkvist** från kirurgkliniken i Västerås.

Under förmiddagen hölls bland annat föreläsningar om nya diagnostiska metoder där **Gunilla Svane**, institutionen för diagnostisk radiologi, Karolinska universitetssjukhuset, fungerade som moderator. Basen för bilddiagnostiken är fortfarande mammografi, den enda metoden som ensamt visat sig kunna reducera mortaliteten i bröstcancer. Man räknar med en 20–30-procentig reduktion för de grupper som inbjuds för screeningmammografi. Om man jämför deltagare i screening med icke-deltagare så är reduktionen hela 40–55 procent.

Med standard trippeldiagnostik ställs korrekt diagnos för 96–99 procent före operation. Här presenterades nya metoder som MR av bröst vilket snabbt vin-

ner mark på grund av den utmärkta sensitiviteten. En debatt pågår om värdet av preoperativ MR-bröst – något som blivit standard på många amerikanska center redan.

Vad gäller nyttan vid screening av unga kvinnor med ärftlighet för bröstcancer anses den i dag otvetydig även om man får förlita sig på surrogatmarkörer för överlevnad i dessa grupper. Kostnaden för undersökningen ligger på cirka 4 000 kronor och tidsåtgången är 30 minuter.

En annan mycket lovande teknik är tomosyntes där en tredimensionell röntgenbild skapas med hjälp av dator och ett svepande gantry. Metoden ger bättre diagnostiska möjligheter jämfört med vanlig mammografi och kräver bara en kompression av bröstet.

Professor **Jonas Bergh**, institutionen för onkologi-patologi, Karolinska institutet, föreläste om patologi och påpeka-

de vikten av schablonsvar från patologen i stället för löpande text. Det diskuterades även kring mellanriskgruppen med Elston grad II. De kan sannolikt med andra tekniker som till exempel microarray av genprofilen delas upp i låg- respektive högriskfall.

Som sista föreläsning före lunch talade **Ingrid Kössler**, ordförande för Bröstcancerföreningarnas riksorganisation BRO, om organisationen som bildades redan år 1982 av då tolv separata föreningar och som i dag har 11 000 svenska medlemmar. I föreningen, som erhåller bidrag av staten, finns 300 kontaktpersoner som fungerar som stöd. Föreningen har med sitt inflytande kunnat påverka flera bröstcancerrelaterade frågor som gäller både diagnostik och behandling. Man har också via sin forskningsfond under de senaste åren kunnat dela ut ca 3 miljoner kronor årligen som stöd till kliniska studier.

DEBATT OM ONKOPLASTIK

Efter lunchen på torsdagen debatterade professor **Jan Frisell**, institutionen för molekylär medicin och kirurgi, Karolinska institutet, och **Göran Liljegren**, universitetssjukhuset, Örebro, om onkoplastik efter en inledning av **Catarina Eriksson**, Karolinska universitetssjukhuset, Solna. Man har där en omfattande verksamhet med direktrekonstruktioner med implantat efter mastektomi. Implantatet läggs under bröstmuskeln och ingreppet förlänger operationstiden upp till cirka en timme.

Som fördelar nämndes bättre livskvalitet och minskad ångest. Ingreppet är också betydligt mindre jämfört med lumbåkirurgi. Svagheter finns då vetenskapen fortfarande är skral och uppföljningstiden ännu inte lång. Man kan också diskutera om patienten kan ta ställning till frågan om direktkonstruktion i samband med en cancerdiagnos.

Det efterlystes randomiserade studier, något som dock kommer att vara mycket svårt att genomföra. Problemet i dag är i första hand skillnader i praxis mellan kliniker, något som vi nationellt måste arbeta vidare med.

Tommy Fornander från Södersjukhuset, Stockholm, gick igenom evidens och riktlinjer för adjuvant strålbehand-

ling. Strålning är fortfarande en ofrånkomlig del vid bröstbevarande kirurgi vilket dock kan diskuteras när det gäller äldre patienter med gynnsamma tumörer. För dessa patienter pågår nu en nationell kohortstudie där strålning utesluts. Vad gäller strålning av lymfkörtlar och indikationen för strålning efter mastektomi skiljer sig i dag tyvärr riktlinjerna inom landet.

Efter kaffet var det dags för gästföreläsningar med prominenta inbjudna föreläsare och först ut var professor **Lars Holmberg** från Kings College i London som talade om svensk cancervård i internationellt perspektiv. Sverige är mycket framgångsrikt, inte minst vad gäller bröstcancerresultat, vilket kan förklaras av sjukvårdssystemet och våra regionala nätverk.

Kvalitetsregistren och tillgången till multiprofessionella team trots en decentraliserad cancervård har varit stora tillgångar. Problem finns dock, som ett allt mer minskat utrymme för klinisk forskning och bristande tillgång på resurser för röntgen och patologi. Vi kan också förbättra oss vad gäller skillnader i överlevnad mellan olika landsting och beroende på socialt status.



MODERN ANTIKROPPSBEHANDLING

Edit Perez från Mayokliniken i Jacksonville, Florida, föreläste sedan om modern antikroppsbehandling. Precis som i Sverige har man konstaterat att andelen HER2-positiva (det vill säga de som är tillgängliga för trastuzumabterapi) är lägre än vad man först antog, nämligen 13 procent.

Edit Perez är en stark förespråkare för att man skall använda trastuzumab samtidigt med cytostatika och den trearmade studie hon ansvarat för kommer nu äntligen att slutrapporteras vid nästa ASCO-möte i maj 2010. Hon hade dock i dagsläget inte tillgång till resultatet av jämförelsen mellan samtidig och sekventiell behandling.

Bevacizumab har varit ett framgångsrikt läkemedel i flera studier av metastaserad bröstcancer vad gäller respons och tid till progress. Det finns frågor kring hur länge man skall fortsätta med den behandlingen när patienten försämras i sin tumörsjukdom. Likaså vet vi inte värdet vid adjuvant behandling med denna antikropp ännu och den stora amerikanska trearmade studien har, åtminstone tillfälligt, stoppats på grund av problem med sänkt hjärtfunktion.

Dagen avslutades med professor **Yvonne Brandberg**, Karolinska institutet, som höll en intressant föreläsning om kognitiva problem efter adjuvant cy-

tostatikabehandling. Moderna studier med förbättrad metodik visar inga uppenbara bevis för att problemet skulle vara kopplat till cytostatika utan många patienter visade sänkt "tankeförmåga" redan efter kirurgin! Kan det finnas en koppling till narkosen, frågades det?

Det har även diskuterats vilka kognitiva effekter hormonbehandlingen kan ha – något som påvisats i vissa studier. Men även här är data väldigt osäkra. Slutsatsen blir att några påtagliga negativa kognitiva effekter normalt inte kan förväntas av adjuvant cytostatika eller hormonbehandling.

En middag på Aros kongresscenter serverades under kvällen och stämningen där var hög.

Fredagen inleddes redan klockan åtta med ett pass om endokrin behandling där ytterligare en internationell celebritet, **Mitch Dowsett**, institute of cancer research, London, föreläste. Han diskuterade kring den nyligen slutrapporterade BIG-1-98 studien som inte visade signifikant mortalitetsvinst för aromatashämmare (letrozol, Femar) jämfört med tamoxifen.

Detta kan förklaras av att 25 procent av patienterna i tamoxifenarmen bytte till aromatashämmare. Studien visade också en klar trend att det var en fördel att starta med letrozol i stället för tamoxifen om man ger sekventiell behand-

ling. En intressant diskussion fördes också om patienter med normal genfunktion av CYP2D6 kanske har samma nytta av aromatashämmare som av tamoxifen. Den undergrupp patienter som har en defekt gen har nämligen sämre förmåga att omvandla tamoxifen till aktiv substans. Att definiera och studera denna subgrupp är viktigt.

Dessutom tycks det kunna vara möjligt att tidigt prediktera nyttan av hormonbehandling genom att följa upp tumörens proliferation med Ki67 efter en kortare tids behandling. En större studie (POETIC) har startats för att belysa detta.

Professor **Yvonne Wengström** fortsatte endokrinpasset med en föreläsning om biverkningar av hormonbehandlingar. De vanligaste biverkningarna är värmevallningar, muskuloskeletala problem och fatigué. Tyvärr avbryter cirka 20 procent av patienterna sin planerade behandling och det är viktigt att informera patienten ordentligt initialt. En viktig information för dem med mycket klimakterieliknande besvär är också att behandlingseffekten har visat sig bättre för dem.

LIVSKVALITET OCH ÖVERLEVNAD

Den sista internationella gästföreläsaren var **Ian Tannock** från Kanada som hade fått uppgiften att tala om palliativ be-

Oncentra® VMAT

The **independent solution** for rotational therapy planning



- Supports Elekta and Varian linacs
- Single- and multiple-arc planning
- IMRT and VMAT plan comparison



Oncentra | by Nucletron

www.oncentra.info



handling. Ian Tannock är känd för sin kritiska hållning och höll en mycket reflekterande föreläsning. Han kritiserade flera av de så kallade "surrogat endpoints" som används i studier, som "clinical benefit", "event-free survival" och även den i dag så ofta använda "progression-free survival".

Vi får inte glömma bort att förbättrad "overall survival" är det som vi egentligen vill uppnå i första hand. Självklart är livskvalitet och symptomkontroll viktigt, men detta är svårt att studera. I lyckliga fall kan en mer intensiv behandling leda till förbättring av både överlevnad och livskvalitet därför att cancerprogress påverkar livskvaliteten oerhört mycket.

Ett lokalt projekt om rehabilitering föredrogs av doktoranden **Helena Granstam-Björneklett**, centrallasarettet, Västerås. Hela 382 patienter hade randomiserats mellan rehabilitering på Lustgården Mälardalen eller kontroll. Behandlingen gavs under en vecka med fyra dagars uppföljning och bestod bland annat av copingstrategier och qigong.

Patienterna utvärderades med HAD-skalan och slutsatsen var att rehabiliteringsgruppen hade mindre problem med oro, något som syntes tydligast i cytostatikagruppen.

Lena-Marie Pettersson följde upp med en föreläsning om återgång till arbetet efter bröstcancerbehandling. Hela 70 procent av kostnaden för bröstcancersjukdomen anses vara indirekta och således bero på sjukskrivningar, sjukpension och förtida död. Återgång till arbetet anses liktydigt med ett aktivt kreativt normalt liv. Stöd från arbetsgivare och arbetskamrater är viktigt. Efter ett pilotprojekt har man nu precis avslutat ett större projekt i Stockholm med 690 patienter som skall följas och utvärderas.

Före lunch hölls det två föreläsningar om cytostatikabehandling. **Kenneth Villman**, universitetssjukhuset, Örebro, gav en översikt om framgångarna med adjuvant cytostatikabehandling. Det har skett uppenbara stegvisa vinster genom åren när effektiva cytostatika successivt har infogats i nya adjuvanta behandlingsregimer. Det är viktigt att komma

Diagnos: **AVANCERAD ICKE-SMÅCELLIG LUNGCANCER**

Överlevnad utan Tarceva: **CA 4,7 MÅNADER***

Överlevnad med Tarceva: **CA 6,7 MÅNADER***

Roche

SPRIDA SETAR.0709:1

SVART PÅ VITT.

DEN HÄR PATIENTEN KAN LEVA LÄNGRE MED TARCEVA.

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

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

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

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

Läs mer på www.tarceva.se

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

Tarceva® (Erlotinib) EGFR-tyrosinkinashämmare L01XE03 (Rx, F).

Produktnamn uppdaterat 28 maj 2009. Indikationer: *Icke-småcellig lungcancer:* Tarceva är indicerat för behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer som har sviktat på minst en tidigare kemoterapibehandling. När Tarceva förskrivs bör hänsyn tas till faktorer som är förknippade med förlängd överlevnad. Någon överlevnadsfördel eller andra kliniskt relevanta effekter av behandlingen har inte påvisats hos patienter med EGFR-negativa tumörer. *Pankreascancer:* Tarceva i kombination med gemcitabin är indicerat för behandling av patienter med metastaserad pankreascancer. När Tarceva förskrivs bör hänsyn tas till faktorer som är förknippade med förlängd överlevnad. Beakta risken för dehydrering vid långvariga diarréer och kräkningar. Samtidig annan mediciner och fortsatt rökning kan påverka upptaget och metabolismen av Tarceva. Patienter som plötsligt utvecklar lungsymtom såsom andnöd, hosta och feber, ska behandling med Tarceva avbrytas under diagnostisk utredning.

För förpackningar och priser samt övrig information se www.fass.se. Roche AB, Tel 08-726 12 00.

 **Tarceva®**
erlotinib

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



ihåg att absolutnyttan med adjuvant behandling ökar vid dålig prognos även om den relativa fördelen mellan till exempel ER-positiv och ER-negativ tumör är samma.

Henrik Lindman, Akademiska sjukhuset, Uppsala (undertecknad), berättade om SBG-2000-1-studien som nu håller på att utvärderas. Den representerar ett koncept som bygger på att dosen av cytostatika skall anpassas efter patientens hematologiska toxicitet. Flera retrospektiva studier har antytt att många patienter underdoseras i dag och studien skall svara på frågan om "skräddarsydd dos" är bättre än dagens fixa dosering efter kroppsyta.

En första publikation har visat att det finns ett samband mellan risken för amenorré och hematologisk toxicitet, vilket kan stödja tesen.

HÄLSOEKONOMI MED BRISTER

Efter lunch återkom undertecknad, med ett föredrag om läkemedelskostnader. Det finns ett ekonomiskt problem inom cancervården eftersom vi samtidigt ser en ökning av incidensen, prevalensen och tillgången till nya mediciner. Alla

Nästan slutligen...

- **Aromatashämmare tolereras väl av de flesta, smärta i skelett och muskler kan vara besvärande – påverkar följsamheten i behandlingen** (Presant et al. 2006).
- **Cirka 22% av kvinnor med bröstcancer avbryter behandlingen pga biverkningar, 20% uppger att de inte alltid tar sina tabletter regelbundet** (Dent et al. 2006; Partridge et al. 2006).

dessa faktorer leder till ökade läkemedelskostnader och ökningstakten per år sedan början av nittioalet har varit i genomsnitt cirka 16 procent.

I ett läge när resurserna är begränsade diskuteras prioriteringar och hälsoekonomier får ett allt större inflytande. De beräkningar som används har dock stora brister och en nyligen publicerad studie har visat att man överskattat kostnaderna för kurativa och adjuvanta behand-

lingar samt för mammografi.

Den stora utmaningen för onkologin är dock att finna på rimliga beräkningsmodeller för kostnaden/nyttan (QALY) av palliativ behandling eftersom livskvaliteten har stor betydelse för resultatet.

Mötet avslutades sedan med att ordförande för Svenska bröstcancergruppen, professor Jonas Bergh, sammanfattade vad som sagts under de två dagarna.

HENRIK LINDMAN, ÖVERLÄKARE, ONKOLOGKLINIKEN, AKADEMISKA SJUKHUSET, UPPSALA, HENRIK.LINDMAN@ONKOLOGI.UU.SE





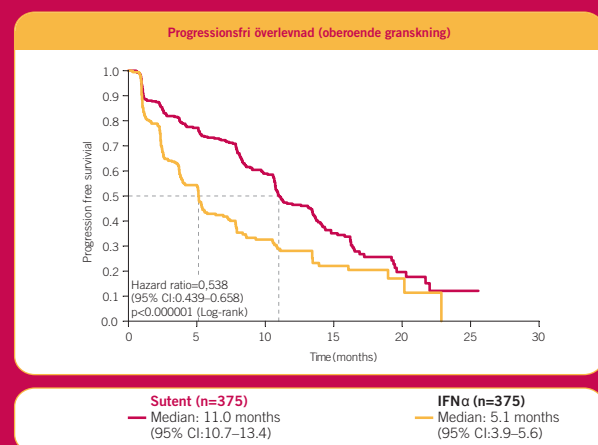
Svenska nationella riktlinjer för behandling av njurcancer

Sutent® är den perorala tyrosinkinashämmaren som rekommenderas av såväl EAU som den svenska vårdprogramgruppen i monoterapi vid första linjens behandling av spridd njurcancer med god/intermediär prognos¹

Studiedesign²:

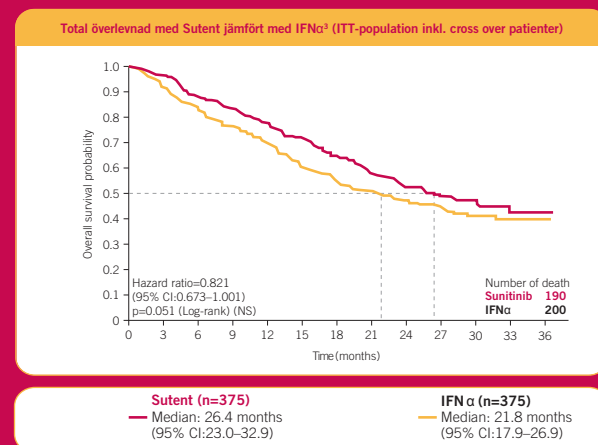
- En randomiserad, jämförande, internationell multicenterprövning i fas III på tidigare obehandlade patienter med histologiskt bekräftad mRCC. Första linjens behandling med Sutent 50mg (oralt) en gång om dagen (4/2 Schema) v.s. IFN α 3 x per vecka (subkutant) Vecka 1: 3 ME, vecka 2: 6 ME, vecka 3 och vidare: 9 ME. (n. 750)
- Behandlingssvar bedömt av en oberoende central granskningskommitté

Primär endpoint: progressionsfri överlevnad



- Sutent ökar den progressionsfria överlevnaden jämfört med interferon alfa vid metastatisk klarcellig njurcancer hos patienter som är obehandlade och med god/intermediär prognos (11 månader, mot 5 månader för interferon alfa $p<0.001$).¹
- Livskvaliteten i sutentgruppen avseende skalorna FKS1, FACT-G rapporterades också som högre än livskvaliteten i IFN α gruppen ($p<0.001$).²

Sekundär endpoint: total överlevnad



- Överlevnadsanalysen inkluderar patienter som randomiserades till IFN α och som efter progredierande sjukdom bytte till Sutent enligt studieprotokollets anvisningar.³
- Patienter som fick Sutent i första linjen hade en median total överlevnad på 26,4 månader.³

Referenser: 1) Svenska nationella riktlinjerna för njurcancer samt EAU's riktlinjer. 2) Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2007;356:115-24. 3) Hutson et al. Sunitinib (SUTENT) for the treatment of metastatic renal cell carcinoma. Expert Rev. Anticancer Ther. 8(11), 1723-1731 (2008).
Sutent (sunitinibmalat). Rx. Ingår i läkemedelsförmåner. 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: 12,5 mg kapslar 30 st/blister 28 st, 25 mg kapslar 30 st/blister 28 st, 50 mg kapslar 30 st/blister 28 st. För mer information se www.fass.se. November 2007.

“Målet med denna avhandling var att undersöka förändringar i genuttryck och biologi hos ALL-celler efter de vanliga behandlingsformerna.”

Akut lymfatisk leukemi (ALL) är den vanligaste formen av blodcancer hos barn. Trots att behandlingen med cellgifter har förbättrats kraftigt förekommer återfall efter behandling i cirka 25 procent av fallen¹. En vanlig behandling vid återfall är allogen benmärgstransplantation, men endast ungefär hälften av dessa patienter är långtidsöverlevare, vanligen till följd av att leukemin kommer tillbaka i övriga fall².

Det huvudsakliga syftet med allogen benmärgstransplantation är regenerering med hjälp av donator-CD34⁺-celler, alltså stamceller som kan rekonstruera det hematopoetiska systemet³. Både grundläggande och kliniska studier har visat att immunceller och cytokiner som förekommer efter allogen benmärgstransplantation ger upphov till en kraftig och gynnsam graft-versus-leukemia-effekt (GVL), som utgör en stor del i kontrollen av leukemi^{4,5,6}. Baksidan av allogen benmärgstransplantation är graft-versus-host-disease (GVH), det vill säga en avstötningseffekt.

PRE-B-ALL-CELLINJER FRÅN MÖSS

Målet med denna avhandling var att undersöka förändringar i genuttryck och biologi hos ALL-celler efter de vanliga behandlingsformerna.

I avhandlingen användes två olika pre-B-ALL-cellinjer från möss. Dessa är av klinisk relevans eftersom båda innehåller olika speciellt riskfyllda humana genetiska mutationer som återfinns hos aggressiv human ALL^{7,8}: Cellinjen NSTY, som innehåller en p210 BCR-ABL-fusion och en INK4a/ARF-deletion och cellinjen ASLN, som har en p190 BCR-ABL-mutation men utan INK4a/ARF-deletion.

BCR-ABL är ett fusionsprotein som är resultatet av translokationen i Philadelphia-kromosomen (Ph). BCR-ABL finns i tre olika proteinstorlekar (190, 210 och 230kDa). En vanlig effekt av detta fusionsprotein är en oreglerad tyrosinkinasaktivitet, där p190 visar högst aktivitet följt av p210 och p230⁹.

Det har tidigare visats att p190, korrelerat till tyrosinkinasaktiviteten, även har en högre förmåga att stimulera proliferation av lymfatiska cellinjer, som alltså är högre än för p210 och p230^{9,10}. Mer än 90 procent av kronisk myeloisk leukemi (KML) innehåller Philadelphia-kromosomen, vilket är den gängse definitionen¹¹.

Ph-translokationen finns även hos 20–40 procent av vuxna med B-ALL och 5 procent av barn med B-ALL. Dessa fall är där associerade med dålig prognos^{12,13,14}. 90 procent av barn med Ph⁺-B-

ALL uttrycker p190 medan 33 procent av vuxna uttrycker p190 och 66 procent uttrycker p210.

I fallen med barn som har Ph-ALL har 61 procent en sekundär genetisk avvikelse och resultatet av behandling av dessa patienter varierar kraftigt⁷. En sådan sekundär avvikelse, som förekommer i 25 procent av fallen med Ph⁺-ALL, är INK4a/ARF-deletion^{7,15}. INK4a/ARF-lokuset ger upphov till två tumörsuppressorer som förstärker effekten av den tillväxthämmande funktionen av retinoblastom och p53-transkriptionsfaktorn⁸.

I dag baseras vanligen beslut om att behandla patienten med allogen benmärgstransplantation på epidemiologisk data med avseende på en grupp patienter, snarare än på specifik biologisk information om patientens leukemi. På grund av att allogen benmärgstransplantation är en riskfylld behandling kan information om en specifik leukemis känslighet gentemot cytotoxiska celler och cytokiner som finns närvarande i transplantationsmiljön vara av avgörande betydelse vid beslut av behandling.

SIMULERAD TRANSPLANTATION

Studierna, som genomförts i fyra delstudier, utfördes med hjälp av en musmodell som simulerar en human allogen benmärgstransplantation, där mottagare



AVHANDLING OM ALL I ALLOGEN MILJÖ

ALL-celler som överlevt cytostatika riskerar bli aggressivare

Hos ALL-celler som överlevt cellgifter ses flera potentiellt viktiga förändringar, som kan innebära en ökad aggressivitet. Det visar **Johan Janssons** avhandling som studerar förändringar i genuttryck och funktion hos ALL-celler efter olika typer av behandling. Resultatet kan ge en viktig vägledning vid valet av behandlingsmetod vid akut lymfatisk leukemi.

och donator är MHC-matchad men minor histocompatibility-mismatchad. Transplantation föregås av strålbehandling (total body irradiation) och 5-FU (inte cyklofosfamid då 5-FU är bättre kartlagd i möss).

Studie 1 Generellt är allogen benmärgstransplantation mycket effektiv mot KML, i huvudsak tack vare GVL, och återfall är ovanliga. Däremot anses allogen benmärgstransplantation vara ineffektivt när KML övergår till en akut lymfatiskt blastfas^{16,17}. Därför undersöktes effekten av graft-versus-leukemia i ALL-celler som är Ph⁺, precis som KML, men som även har INK4a/ARF-deletion, NSTY.

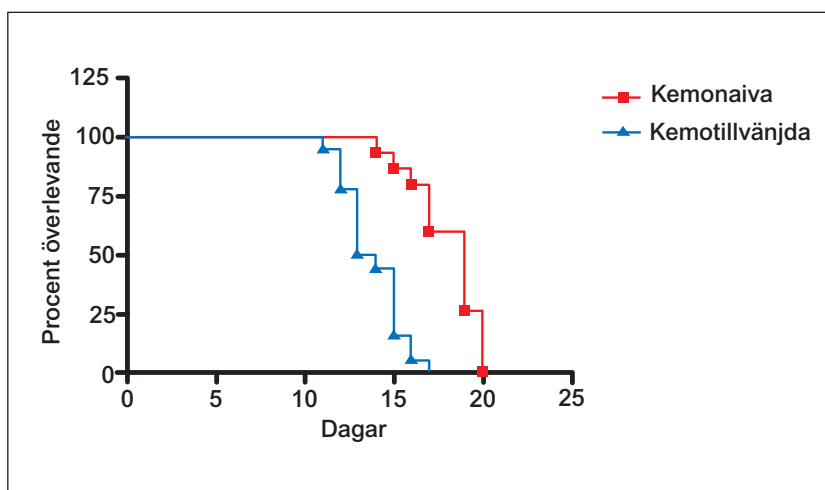
Hypotesen var att INK4a/ARF-mutationen skulle göra ALL-cellerna okänsliga gentemot ett allogent immunsvaret mot minor histocompatibility antigen (mHA). Tillväxten av denna typ av ALL in vivo i möss med ett aktivt allogent immunsvaret var bromsad jämfört med tillväxten hos möss med syngen benmärgstransplantation (från enäggsstvinling).

Vidare visade studien att dessa ALL-celler var fortsatt känsliga mot anti-mHA-cytotoxiska T-celler in vitro och att de kunde inducera en primär immunrespons in vivo. ALL-celler med INK4a/ARF- och/eller BCR-ABL-mutation har inte någon direkt resistens gentemot allogen T-cellrespons vilket föreslår att immunoterapier mot mHA har potential att kontrollera sådan ALL¹⁸.

Studie 2 I studie två undersöktes förmågan att kontrollera kvarvarande ALL-celler, efter allogen benmärgstransplantation, genom att vaccinera möss med leukemiceller tillsammans med immunceller från donatorn (donor lymphocyte infusion, DLI). Detta visade sig ge en viss aktivering av immunförsvaret gentemot leukemi, dock utan att förlänga mössens överlevnad. Möss som överlevde under dessa omständigheter visade sig ha B-celler som producerade antikroppar mot leukemiceller, något som potentiellt skulle kunna användas för att förstärka effekterna av en benmärgstransplantation.

Studie 3 I ett försök att förstå mekanismerna bakom varför en viss typ av leukemi överlever allogen benmärgstrans-

SCHEMA FÖR SERIETRANSPLANTATION



Figur 1. Generering av serietransplanterade kemotillvånjda och kemonaiva (kontroll) ALL-celler startades genom att injicera 10⁷ ALL-celler i normala C57BL/6-möss. En grupp möss fick kemoterapi och den andra fick ingen behandling. När leukemin utvecklats skördades ALL-cellerna från benmärgen och andelen leukemiceller analyserades med flödescytometri. Cellerna odlades där efter under en kortare tid, 1–3 dagar, följt av flödescytometri för att bestämma renheten. Dessa ALL-celler återinsattes i nya möss vilket återupprepades i totalt fyra generationer.

“ALL-celler som tidigare utsatts för cellgifter visade en minskad känslighet gentemot cellgifter och en ökad tillväxthastighet.”

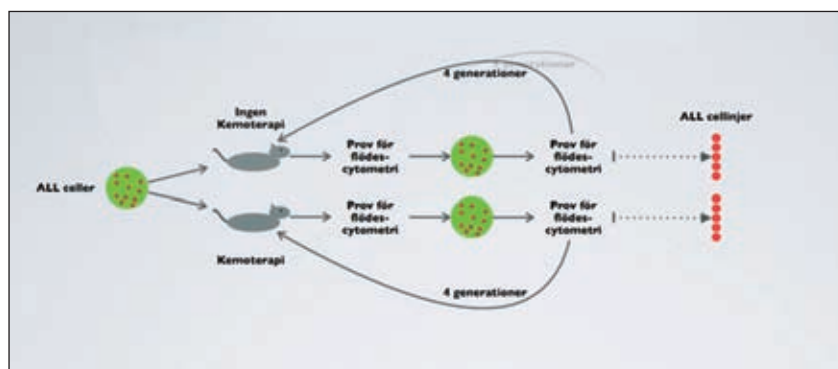
plantation gjordes en studie för att identifiera gener i leukemiceller som ökar eller minskar i en allogen miljö. ALL-celler, från cellinjerna NSTY och ASLN, injicerades i möss som genomgått allogen benmärgstransplantation. Två veckor efter att mössen fått leukemiceller skördades benmärgen från mössen varpå leukemicellerna renades. DNA från ALL-cellerna applicerades på microarray chip och eventuella förändringar i genuttryck i en allogen miljö kunde identifieras.

I genuttrycksstudien identifierades flera immunologiskt viktiga gener som antingen ökade eller minskade i uttryck under allogena förhållanden. Av dessa var det tre gener som var av särskilt intresse då de har att göra med avdödande av cancerceller och aktivering av immunförsvaret.

Dessa tre gener var TRAIL, H2T23 och Sca-1. TRAIL är involverad i induktion av tumörcellsapoptos, H2T23 i cellprotektion och Sca-1 i lymfocytaktivering liksom att det är en markör för hematopoetiska stamceller. Studien visade att inte bara generna var överuttryckta utan att även respektive protein var överuttryckt av leukemicellerna.

Vi kunde också visa att dessa gener blev nedreglerade då leukemicellerna flyttades ut från den allogena immunologiska miljön. Samtliga tre gener upp-

ÖVERLEVNAD HOS NORMALA MÖSS MED GENERERADE ALL-CELLINJER



Figur 2. Möss fick leukemi följt av kemoterapi. Varje ALL-cellinje injicerades i totalt tre möss vilket gav ett totalt antal möss av; kemotillvånjda NSTY n=18, kemonaiiva NSTY n=15, kemotillvånjda ASLN n=21 och kemonaiiva ASLN n=15. Tiden för överlevnad uppmättes. ASLN uppvisade ingen skillnad mellan de två grupperna medan kemotillvånjda NSTY-celler var mer aggressiva än de kemonaiiva kontrollerna.

reglerades *in vitro* då de odlades tillsammans med medium som innehöll interferon gamma. Interferon gamma är en av de cytokiner som spelar en roll i den allogena miljön som uppkommer efter transplantation. Dessa gener kan potentiellt vara av intresse för att förbättra effekten av graft-versus-leukemia efter transplantation.

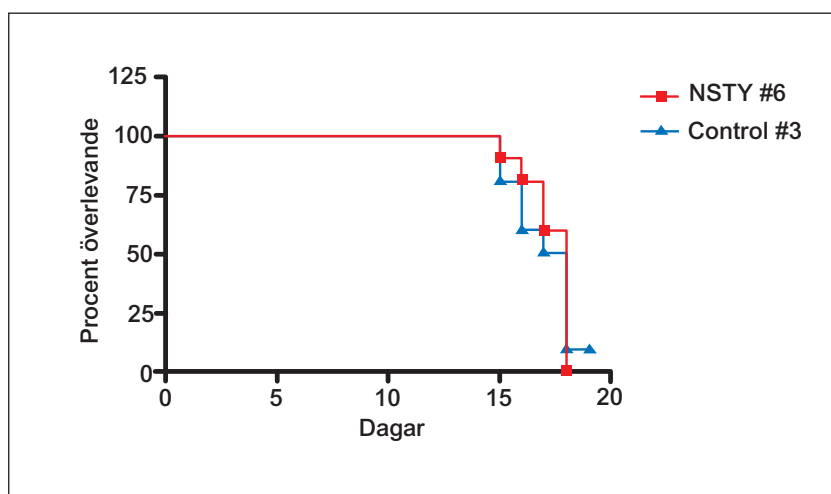
RESISTENS EFTER KEMOTERAPI

Studie 4 Ett vanligt antagande i leukemibehandling är att den allogena cell- och cytokinaktiviteten mot leukemi som

uppkommer efter allogen benmärgstransplantation inte skulle påverkas av resistens mot vanlig kemoterapi/cellgiftsbehandling. Omfattande forskning till trots så har detta antagande inte undersökts för ALL.

I denna studie undersöktes om leukemiceller som överlevt behandling med cellgifter även uppvisar resistens gentemot allogen benmärgstransplantation. Samma musmodell som använts vid tidigare försök användes, det vill säga en musmodell som simulerar en human allogen benmärgstransplantation, där

AGGRESSIVITET HOS DEN ALL-CELLINJE SOM UPPVISADE HÖGST RESISTENS MOT KEMOTERAPI



Figur 3. Den kemotillvånjda cellinjen NSTY#6 visade sig uppvisa högst resistens mot kemoterapi. Möss som fick endera allogen eller syngen benmärgstransplantation blev injicerade med kemotillvånjda NSTY#6-celler (n=10) eller kemonaiiva NSTY#3 kontrollceller (n=10) varpå överlevnaden mättes. Ingen skillnad kunde uppvisas mellan de två cellinjerna.

mottagare och donator är MHC-matchad men minor histocompatibility mismatchad.

Först genererades ALL-celler som utsatts för, men överlevt, kemoterapi *in vivo* genom att injicera ALL-celler i möss som sedan behandlades med cytostatika (vinkristin, dexametason, asparaginas, doxorubicin). Anledningen till att vi inte använt till exempel imatinib är att vi i första hand är intresserade av en mer grundläggande immunologisk och biologisk kartläggning av ALL och inte specifikt för cytostatikan.

Efter cirka två veckor togs ALL-cellerna ut ur mössen och injicerades i en ny generation möss som återigen blev behandlade med cytostatika, dessa cellinjer kallas kemotillvånjda. Detta upprepades i totalt fyra generationer. Parallellt genererades kontrollceller, ALL-celler som genomgick samma tillvägagångssätt förutom att de inte behandlas med cytostatika, dessa cellinjer kallas kemonaiiva (figur 1).

Den grupp ALL-celler som tidigare utsatts för kemoterapi uppvisade en högre resistens mot dessa cytostatika *in vitro* och en högre tillväxthastighet än kontrollcellerna. Försöksgruppen av ASLN-celler uppvisade dessutom en signifikant skillnad i resistens mot strålning jämfört med kontrollcellerna.

Både kontrollceller och experimentella celler injicerades i vanliga möss som behandlades med kemoterapi. De experimentella NSTY-ALL-cellerna inducerade död snabbare än NSTY-kontroll (figur 2).

Vidare injicerades möss som genomgått allogen transplantation med experimentella celler och kontrollceller. Två veckor efter injicering av ALL-celler analyserades benmärgen med avseende på mängden leukemiceller. Ingen skillnad kunde ses i de två grupperna. Inte heller kunde någon skillnad ses vid en simulerad allogen miljö *in vitro* då ALL-celler inkuberades med alloreaktiva T-celler.

Avslutningsvis injicerades den experimentella ALL-cellinje som uppvisat mest resistens gentemot cytostatika *in vitro* i möss som genomgått en allogen benmärgstransplantation och den jämfördes med en kontrollcellinje. Inte heller här sågs någon skillnad mellan de experimentella ALL-cellerna och kontrollcellerna (figur 3).

SAMMANFATTNING

Inga samband sågs mellan ALL-celler som överlevde cellgifter och ökad resistens mot allogen benmärgstransplantation, vare sig in vivo eller in vitro. Trots detta kunde flera potentiellt viktiga förändringar ses hos ALL-celler som överlevt cellgifter. Dessa förändringar skulle kunna innebära en ökad aggressivitet hos leukemicellerna. ALL-celler som tidigare utsatts för cellgifter visade en minskad känslighet gentemot cellgifter och en ökad tillväxthastighet. Djurförsök visade att ALL-celler som tidigare utsatts för cellgifter också var mer aggressiva.

Referenser

1. Jemal A, Tiwari RC, Murray T, et al. Cancer statistics, 2004. *CA Cancer J Clin*. 2004;54:8-29.
2. Bailey LC, Lange BJ, Rheingold SR, Bunin NJ. Bone-marrow relapse in paediatric acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet Oncol*. 2008;9:873-883.
3. Furness SG, McNagny K. Beyond mere markers: functions for CD34 family of sialomucins in hematopoiesis. *Immunol Res*. 2006;34:13-32.
4. Kolb HJ. Graft-versus-leukemia effects of transplantation and donor lymphocytes. *Blood*. 2008;112:4371-4383.
5. Bleakley M, Riddell SR. Molecules and mechanisms of the graft-versus-leukaemia effect. *Nat Rev Cancer*. 2004;4:371-380.
6. Edinger M, Powrie F, Chakraverty R. Regulatory mechanisms in graft-versus-host responses. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008;15:2-6.
7. Heerema NA, Harbott J, Galimberti S, et al. Secondary cytogenetic aberrations in childhood Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia are nonrandom and may be associated with outcome. *Leukemia*. 2004;18:693-702.
8. Sharpless NE. INK4a/ARF: a multifunctional tumor suppressor locus. *Mutat Res*. 2005;576:22-38.
9. Pane F, Intrieri M, Quintarelli C, Izzo B, Muccioli GC, Salvatore F. BCR/ABL genes and leukemic phenotype: from molecular mechanisms to clinical correlations. *Oncogene*. 2002;21:8652-8667.
10. Li S, Ilaria RL, Jr., Million RP, Daley GQ, Van Etten RA. The P190, P210, and P230 forms of the BCR/ABL oncogene induce a similar chronic myeloid leukemia-like syndrome in mice but have different lymphoid leukemogenic activity. *J Exp Med*. 1999;189:1399-1412.
11. Salesse S, Verfaillie CM. BCR/ABL: from molecular mechanisms of leukemia induction to treatment of chronic myelogenous leukemia. *Oncogene*. 2002;21:8547-8559.
12. Teitell MA, Pandolfi PP. Molecular genetics of acute lymphoblastic leukemia. *Annu Rev Pathol*. 2009;4:175-198.
13. Gleissner B, Gokbuget N, Bartram CR, et al. Leading prognostic relevance of the BCR-ABL translocation in adult acute B-lineage lymphoblastic leukemia: a prospective study of the German Multicenter Trial Group and confirmed polymerase chain reaction analysis. *Blood*. 2002;99:1536-1543.
14. Ribeiro RC, Abromowitch M, Raimondi SC, Murphy SB, Behm F, Williams DL. Clinical and biologic hallmarks of the Philadelphia chromosome in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 1987;70:948-953.
15. Primo D, Tabernero MD, Perez JJ, et al. Genetic heterogeneity of BCR/ABL+ adult B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: impact on the clinical, biological and immunophenotypic disease characteristics. *Leukemia*. 2005;19:713-720.
16. Kolb HJ, Schattenberg A, Goldman JM, et al. Graft-versus-leukemia effect of donor lymphocyte transfusions in marrow grafted patients. *Blood*. 1995;86:2041-2050.
17. Collins RH, Jr., Goldstein S, Giral S, et al. Donor leukocyte infusions in acute lymphocytic leukemia. *Bone Marrow Transplant*. 2000;26:511-516.
18. Young FM, Campbell A, Emo KL, et al. High-risk acute lymphoblastic leukemia cells with bcr-abl and INK4A/ARF mutations retain susceptibility to alloreactive T cells. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008;14:622-630.

Om författaren

Johan Jansson har en MSc i biomedicin vid Högskolan i Kalmar och har därefter tagit en PhD vid Högskolan i Kalmar i samarbete med University of Rochester, Rochester, New York, USA. Forskningen har gjorts mellan 2005–2009 vid University of Rochester under handledning av Sven Tägerud och Kristina Nilsson Ek-dahl, Högskolan i Kalmar, och Craig Mullen, University of Rochester.

JOHAN JANSSON, PHD, DEPARTMENT OF PEDIATRICS, UNIVERSITY OF ROCHESTER, NEW YORK
JO.JANSSON@GMAIL.COM



Nytt läkemedel för *intravenös* järnbehandling.

Ferinject® (järnkarboxymaltos) är ett nytt intravenöst järn för behandling av järnbrist och järnbristanemi. Med Ferinject återställer du snabbt och enkelt Hb och fyller på järndepåerna. Det kan ges som infusion i engångsdos upp till 1000 mg eller som i.v. injektion upp till 200 mg. En infusion av 1000 mg tar bara 15 minuter och det behövs ingen testdos.



Gardera med kryss för S-Ferritin vid minsta misstanke om järnbristanemi.
Läs mer på www.ferinject.nu.



FYLLER JÄRNDEPÅERNA
PÅ NYTT ENKELT SÄTT.



SFH:s tjugofemte fortbildningsdagar i Skellefteå i oktober gjorde, bredvid den gängse uppdateringen av den hematologiska kunskapen, flera djupdykningar inom ovanliga sjukdomstillstånd, som Skelleftesjukan och Gauchers sjukdom. Mötet refereras här av överläkare **Bertil Ugglä**, som är lokalt ansvarig för fortbildningsdagarna i Örebro 2010.

Svensk förening för hematologi (SFH) arrangerar årligen fortbildningsdagar för sina medlemmar och intresset brukar vanligen vara stort. I år arrangerades mötet i ett höst vackert Skellefteå och det var många som funnit det mödan värt att göra den för de flesta ganska långa resan. Dagarna innebar som alltid en möjlighet till fortbildning inom viktiga områden av hematologin, djupdykningar inom vissa ovanliga sjukdomstillstånd och inte minst ett trevligt umgänge med hematologiintresserade personer från hela landet.

Till årets fortbildningsdagar hade ST-läkare uppmanats att skicka in patientfall i anslutning till de olika sjukdomstillstånden i programmet. Tio av dem fick möjlighet att presentera illustrativa



SFH:S FORTBILDNINGSDAGAR, SKELLEFTEÅ 7–9 OKTOBER

Djupdykningar i ovanliga sjukdomar

nyvunna kunskapen om mutationer i JAK2-genen, där punktmutationen V617F dominerar stort. Vid polycytemia vera (PV) är förekomsten över 95 procent. Det muterade JAK2-proteinet medverkar till den erythropoetinoberoende proliferation av blodceller som är typisk för sjukdomen.

Vad orsakar då samma fenotyp hos JAK2-negativa fall av PV? Mutationen V617F är lokaliserad till exon 14 i JAK2-genen och Tony Green redogjorde nu för de fynd av fler än tio olika mutationer i exon 12 av samma gen hos fall med så kallad JAK2-negativ PV som gjorts under de senaste åren.

Patienter med dessa mutationer uppvisar som grupp vissa kliniska särdrag gentemot JAK2-positiva fall: de är yngre, har vid diagnos högre Hb-nivåer och har normala vita blodkroppar och trombocyter. Tony Green rekommenderade att dessa patienter handläggs på samma sätt som fall med JAK2-positiv PV.

JAK2-mutationer förekommer ju också vid essentiell trombocytemi (ET) och myelofibros (cirka 57 procents respektive 50 procents förekomst) och nästa fråga som diskuterades var hur samma mutation kan ge upphov till tre olika sjukdomar. I stora kliniska material har man kunnat karakterisera JAK2-positiv respektive JAK2-negativ ET och funnit att den förstnämnda kännetecknas av högre Hb och vita blodkroppar,

ökad risk för venös tromboembolism och ökad risk för övergång till PV.

Vad skiljer då JAK2-positiv ET från PV? Vid PV föreligger alltid en klon med homozygositet för JAK2-mutationen som uppkommit genom mitotisk rekombination – ibland tillsammans med en heterozygot klon – medan homozygositet saknas vid JAK2-positiv ET, som kan sägas vara en mild form, eller med Tony Greens ord, en "forme fruste" av PV.

Vad har kunskapen om JAK2-mutationer tillfört när det gäller förståelsen av transformation av MPD, inklusive kronisk myeloisk leukemi (KML), till akut myeloisk leukemi (AML)? Utvecklingen mot AML kännetecknas av en ackumulation av DNA-skador, det vill säga cellerna går inte som förväntat i apoptos som en följd av DNA-skadorna.

Man har nu visat att detta kan bero på att både fusionsproteinet BCR-ABL (vid KML) och det muterade JAK2-proteinet blockerar den deamidering av Bcl-xl som är ett nödvändigt steg i signalvägen från DNA-skada till apoptos.

Hur ska man då förstå fynd av JAK2-negativ AML vid transformation från MPD? Tony Green relaterade data som talar för att den transformerade JAK2-negativa leukemiklonen är skild från den föregående JAK2-positiva klonen men att klonerna har gemensamt ursprung i en klon som innehåller någon

fall och för det fick de stipendier för deltagandet i fortbildningsdagarna.

Nytt för i år var också att mötet föregicks av en fortbildningskurs för ST-läkare i hematologi under tre dagar. Kursen, som är IPULS-certifierad, fick mycket goda omdömen från deltagarna och liknande kurser kommer nu att återkomma regelbundet.

Nästa fortbildningskurs hålls i anslutning till Nordiska vårmötet i Uppsala och kommer att behandla plasmacellssjukdomar.

DOMINERANDE PUNKTMUTATION

Vid det traditionella förmötet på onsdagskvällen talade Tony Green från Cambridge om patogenes vid myeloproliferativa sjukdomar (MPD) utifrån den



eller några tidigare mutationer. Exempelvis har olika typer av mutationer i TET2-genen visats kunna vara ett tidigt fenomen vid utveckling av PV som uppträder före mutationen i JAK2-genen.

JAK2-proteinets huvudsakliga roll har beskrivits som kopplad till erythropoetinreceptorn i cellmembranet men som avslutning redogjorde Tony Green för något av dess betydelse i cellkärnan. Nya resultat visar att JAK2 genom fosforylering av histon H3 kan påverka kromatinstrukturen och därmed regleringen av olika genuttryck. Ett muterat JAK2 skulle därmed kunna ha effekter på den epigenetiska kontrollen av genomet.

NÄTBASERADE RIKTLINJER

Torsdagsförmiddagen ägnades åt plasmacellssjukdomar under ledning av **Ulf-Henrik Mellqvist**, ordförande i diagnosgruppen för plasmacellssjukdomar. Till stora delar handlade den om kommentarer till de nyligen publicerade nationella riktlinjerna.

Martin Hjort från Lasarettet i Lidköping berättade om bakgrunden till de nuvarande riktlinjerna, vilken målsättning man haft och hur arbetet gått till. Riktlinjerna är nätbaserade (återfinns under "filarkiv" på SFH:s hemsida) och kommer att revideras årligen. De har vissa "kockboksinslag" och ett smidigt system med länkar för att snabbt kunna hitta dosrekommendationer etc.

Martin Hjort fortsatte sedan med att diskutera diagnoskriterier vid plasmacellssjukdomar. Nytt jämfört med tidigare riktlinjer är begreppet ROTI (myeloma related organ or tissue impairment), som skiljer symtomatiskt myelom från asymtomatiskt myelom och MGUS (monoclonal gammopathy of undetermined significance).

Riktlinjerna framhåller också utnyttjandet av immunfixation vid typning av M-komponent, användning av dygnsmängd urin i stället för stickprov vid kvantifiering av Bence Jones-protein och utnyttjandet av analys av fria lätta kedjor i serum eller plasma (FLC) i vissa fall. Undersökning med slätröntgen av skelettet vid diagnos är standard men kan komma att ersättas med så kallad lågdosdatortomografi.

Därefter diskuterade Ulf-Henrik Mellqvist tillämpning av nya metoder. FISH, som utförs för att finna specifika aberrationer som t(4;14), t(11;14) och



MUTANTJÄGARE SÖKES!

IRESSA effektivare än dubbel kemoterapi i första linjen vid EGFRm+ NSCLC¹

IRESSA är mer effektivt än dubbelkemo vid behandling av EGFRm+ NSCLC.¹ Det är anledningen till att IRESSA godkänns direkt i första linjen.

I registreringsstudien var PFS 9,5 månader för patienter på IRESSA, mot 6,3 månader med dubbelkemo.² IRESSA innebär alltså en förbättring av PFS med 51% för patienter med EGFRm+ NSCLC.

Omkring 15% av all NSCLC är EGFRm+.² Så bli mutantjägare. Testa dina patienter. Är du osäker på vilka tester som behövs, eller hur rutinerna ser ut på just sin klinik – kontakta oss. Vi hjälper dig gärna med mutantjakten.

Du når oss på testa@iressa.se

IRESSA (gefitinib). Rx, EF. Tabletter 250 mg. Farmakoterapeutisk grupp: L01XE02. Indikation: IRESSA är indicerat för vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke småcellig lungcancer (NSCLC) med aktiverande mutationer av EGFR-TK. Vid utvärdering av EGFR-mutationsstatus hos patienten är det av vikt att välja en validerad och robust metod för att undvika falskt negativa eller falskt positiva resultat. Samtidig administrering av CYP3A4-inducerare kan minska effekten av behandlingen och ska undvikas. Patienter ska uppmanas att omedelbart uppsöka läkare om de upplever någon form av ögonsymtom, kraftig eller ihållande diarré, illamående, kräkningar eller anorexi, eftersom de kan indirekt leda till dehydrering. Förpackning: 30 tabletter. Datum för senaste översyn av produktresumén: 2009-06-30. För mer information och aktuella priser se www.fass.se

1. Mok T et al. 33rd ESMO Congress Abstract
2. Data on File: IRESSA SMP; www.fass.se

AstraZeneca AB, 151 85 Södertälje, tel: 08-553 260 00

IRESSA[™]
gefitinib

del¹⁷, kan ge prognostisk information men den påverkar i dag inte behandlingsvalet och kan därför inte motiveras som rutinundersökning även om vi i dag betraktar den rent prognostiska markören S- β 2-mikroglobulin.

En nackdel med FISH, som i sig är en relativt enkel och i landet spridd metod, är att myelomceller måste separeras från övriga benmärgsceller inför undersökningen och denna separation kan vara tekniskt svår. Cytogenetisk undersökning kan ge information om exempelvis diploidi men är arbetskrävande och tekniskt svår, även här till följd av myelomcellernas relativa fåtalighet. FLC-analysen kan användas vid screening för myelom, eftersom man inte missar eventuell förekomst av Bence Jones-proteinuri med denna undersökning. Den kan också användas för monitorering av icke-se-cernerande myelom, vid grav njursvikt och vid amyloidos.

NYA LÄKEMEDEL TIDIGT INSATTA

Första linjens behandling av myelom diskuterades av **Hareth Nahi** från Karolinska universitetssjukhuset, Hud-dinge. Han började med de ofta äldre patienter som inte är aktuella för högdosbehandling med stamcellsstöd, där riktlinjerna nu i första hand rekommenderar talidomid och MP (melfalan och prednison) i kombination.

Komplett remission (CR) har visats vara associerad med bättre överlevnad. Baserat på detta och på resultat där bortezomib i kombination med MP visat lovande resultat på respons och progressionsfri överlevnad diskuterade Hareth Nahi möjligheterna att utnyttja bortezomib i primärbehandlingen för dessa patienter.

Direkta jämförelser mellan kombinationer av MP och talidomid, bortezomib respektive revlimid saknas dock i dag, men Hareth Nahi framhöll bortezomibs fördelar vid njursvikt.

Utifrån gällande rekommendation att inför högdosbehandling med stamcellsstöd behandla med bortezomib-dexametason alternativt cyklofosfamid-talidomid-dexametason förde han ett liknande resonemang som för de äldre ovan; genom att kombinera ett eller flera nya läkemedel inför högdosbehandling, och eventuellt ytterligare behandling, skulle man kunna erhålla en större andel CR



AROMASIN[®]

exemestan tabletter



Signifikant överlevnadsfördel vid adjuvant behandling med Aromasin¹

- Endokrin behandling för postmenopausala bröstcancerpatienter
- Signifikant minskad risk för metastatiskt recidiv och kontralateral bröstcancer¹
- Aromatashämmare som adjuvant behandling rekommenderas av internationella riktlinjer*
- Effekt utan att göra avkall på livskvaliteten

Switch for Life

Referens

1) Coombes et al. Lancet 2007; 369: 559-70

*) St Paul de Vence; St Gallen 2007

Aromasin (exemestan) 25 mg tablett. **Indikation:** Aromasin är indicerat för adjuvant behandling av postmenopausala kvinnor med tidig östrogenreceptorpositiv bröstcancer efter 2-3 års initial adjuvant tamoxifenbehandling. Aromasin är indicerat för behandling av avancerad bröstcancer hos kvinnor i naturligt eller inducerat postmenopausalt tillstånd med sjukdomsprogress efter anti-östrogen behandling. Effekt har ej visats hos patienter med negativt status beträffande östrogenreceptorer. **Förpackningar:** Tablett 25 mg, 30 respektive 100 tabletter; Pris: 30 styck blister, 1324.50 kr; 100 styck blister, 3994.50 kr Datum för översyn av produktresumén var 2008-12-10. För mer information se www.fass.se; <http://www.fass.se> 1037-Pfizer-01-2009-8234



och därmed både längre progressionsfri och total överlevnad.

En diskussion om vilka slutsatser som egentligen kan dras av associationen mellan CR och förlängd överlevnad utspann sig därefter.

Stig Lenhoff från Universitetssjukhuset i Lund följde upp med en genomgång av recidivbehandling. Det saknas solitt underlag från randomiserade studier. Behandlingsvalet påverkas av tiden som förflutit sedan primärbehandlingen och recidivets karaktär. Förutom ny högdosbehandling finns många alternativ med gamla och nya preparat, ensamma eller i olika kombinationer, medan alloge stamcellstransplantation (SCT) inte har någon etablerad plats.

Astrid Gruber gick särskilt igenom lenalidomidbehandling vid recidiv, baserat på erfarenheter av 47 patienter på Karolinska universitetssjukhuset i Solna. Majoriteten hade fått mer än en tidigare regim. Hon framhöll särskilt att tid till respons vanligen är kort – de flesta som svarar på behandling gör det redan

efter en behandlingscykel och övriga efter två. Respons sågs också hos tidigare talidomidbehandlade patienter.

Toleransen var över lag god men i detta material där man gett Trombyl som tromboprofylax, drabbades fyra patienter av venös tromboembolism. Responsdurationen var mycket varierande och det är i dag oklart vad som är optimal behandlingstid.

Myelomsessionen avslutades av **Max Flogegård** från Falu lasarett som diskuterade plasmocytom där man skiljer på solitära skelettplasmocytom och extraskelettala plasmocytom. De sistnämnda har bättre prognos med mindre risk för progress till myelom.

Behandlingen består av strålning och är kurativt syftande. **Max Flogegård** tog också upp palliativ strålbehandling vid myelom, som ofta innebär god smärtlindring, som kan vara fraktureförebyggande och som gynnar läkning av patologiska frakturer efter ortopedisk kirurgi.

KOAGULOPATI GER TIDIG DÖD

Eftermiddagen inleddes med föreningsformella årsmötesförhandlingar följt av bland annat en redogörelse av kvalitetsutskottets utredning av förutsättningarna för så kallad hematologisk intensivvård i Sverige. Arbetet, som letts av **Mats Björemann** från Universitetssjukhuset Örebro, har utmynnat i en lista med specificerade krav på organisatorisk och personalmässig kompetens som kan ställas på de enheter som bedriver avancerad hematologisk vård. Utredningens resultat kommer att publiceras på SFH:s hemsida.

Resten av eftermiddagen ägnades åt myeloiska maligniteter med **Martin Höglund**, ordförande i SFH, som moderator.

Först ut var **Sören Lehmann** från Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge, som diskuterade akut promyelocytisk leukemi (APL). De nationella riktlinjerna för sjukdomen omarbetas nu och man räknar med att en ny version kommer redan i höst. Sören Lehmann gjorde



en bred genomgång av sjukdomen, som har en låg incidens i Sverige, endast 3 procent, jämfört med andra delar av världen. Två speciella problem i samband med induktionsbehandlingen lyftes fram, nämligen den karakteristiska koagulopatin och det till ATRA-behandlingen kopplade differentieringssyndromet.

Koagulopatin är den viktigaste orsaken till den tidiga dödlighet som ses. Sören Lehmann redovisade preliminära data från den genomgång av tidig mortalitet vid APL som genomförts med hjälp av Akutleukemiregistret. I detta populationsbaserade material ses en tidig mortalitet på 30 procent jämfört med cirka 10 procent rapporterade från mer selekterade internationella studier.

En betydande andel dör redan första dygnet efter diagnos, i vissa fall redan innan diagnosen ställts. Dominerande orsak är intracerebral blödning. Alla tidiga dödsfall kan knappast förhindras men möjligtvis skulle en del kunna vin-

nas exempelvis genom en tidigare och mer aggressiv intervention på koagulationssidan, kanske med fibrinogenkoncentrat eller effektivare fibrinolyshämmare.

Viktigast i dag är dock så snabb insättning som möjligt av ATRA, redan vid minsta misstanke om APL. ATRA (Vesanoid) måste därför alltid finnas på sjukhus där man vill kunna behandla dessa fall. Parallellt motverkas koagulopatin, som kännetecknas främst av fibrinolys, med tillförsel av plasma och trombocyter. Leukaferes, lågmolekylärt heparin och tillgängliga fibrinolyshämmare har ingen visad effekt – leukaferes befaras endast fördröja den viktiga behandlingsstarten.

Även när det gäller differentieringssyndromet (tidigare benämnt RAS, retinoc acid syndrome) framhöll Sören Lehmann vikten av att intervensera tidigt, på minsta misstanke, med dexametason. Han tog vidare upp arsenik som i dag är standardbehandling vid recidiv, där nya studier visar på fördelar under konsoli-

dering och där det finns lovande resultat vid induktionsbehandling. I de båda sistnämnda fallen inväntas resultat från randomiserade studier.

SVÄRDIAGNOSTICERAT FÄLT

Därefter följde en djupdykning i de myelodysplastiska syndromens utkanter under ledning av **Eva Hellström-Lindberg** från Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge. Med utgångspunkt i WHO-klassifikationen (2008) gick hon igenom de både svårklassificerade och svårbehandlade tillstånden i skärningspunkten mellan de myelodysplastiska (MDS) och de myeloproliferativa (MPN): kronisk myelomonocytleukemi (CMML), refraktär anemi med ringsideroblaster och trombocytos (RARS-T) och – det som blir över – oklassificerad blandad MDS/MPN.

För CMML är andelen blaster i benmärg den viktigaste prognostiska faktorn och det som också ger indelning i CMML I (mindre än 10 procent blaster) och CMML II (10–19 procent blaster).

Ett patientfall illustrerade svårigheterna när ingen behandling tycks ge varaktig effekt och där övergång till ytterligt svårbehandlad akut leukemi är vanlig.

Blandad MDS/MPN är nu en särskild entitet som, förutom de diagnostiska kriterierna, ofta kännetecknas av leukocytos (neutrofila och förstadier), utan monocytos samt anemi och trombocytopeni. Ibland förekommer fibros respektive splenomegali.

En annan och mycket ovanligare entitet i denna grupp är RARS-T, där man finner muterat JAK2 i ungefär samma omfattning som vid ET. Om tillståndet är ett resultat av tillkomst av exempelvis JAK2-mutation vid "primär" RARS, eller om det är fråga om ET där andelen ringsideroblastar passerat 15 procent är oklart. Eva Hellström-Lindberg fortsatte med att presentera ett nytt scoringsystem för MDS vid sidan av IPSS (international prognostic scoring system). I det nya systemet, WPSS (WHO adapted prognostic scoring system) ingår även WHO-kategorin.

Hon uppmärksammade också att mærgfibros inte ingår i scoringsystemen vid MDS men att förekomst av fibros innebär mycket dålig prognos, även för fall med låg blastandel. Vid behandling av MDS/MPN kan man använda hydroxyurea respektive azacytidin, det sistnämnda främst vid ökad blastandel, som vid CMML II.

Induktionskemoterapi har i allmänhet dålig effekt. Om möjligt kan man överväga allogen stamcellstransplantation. Vid AML som utvecklats från MDS eller MDS/MPD kan man i vissa fall ge induktionsbehandling, främst när negativa riskfaktorer saknas och när man planerar för allogen stamcellstransplantation. För övriga fall, det vill säga för majoriteten, rekommenderas azacytidin.

AML HOS ÄLDRE

Torsdagsftermiddagen avslutades av **Anders Wahlin** från Norrlands universitetssjukhus, som talade om AML hos äldre. Majoriteten av patienterna med AML är äldre, med en medianålder på 72 år vid insjuknande. Prognosen för äldre är tydligt sämre jämfört med yngre, vilket delvis kan förklaras av sämre tolerans för intensiv behandling till följd av annan sjuklighet, högre andel högrisk-AML (förekomst av högrisk-cytoge-

netik, föregående hematologisk malignitet och förekomst av multidrogresistens) och eventuellt sämre behandling.

Vid beslut om remissionsinducerande respektive rent palliativ behandling bör man ta hänsyn till riskgrupp, ålder och allmäntillstånd/annan sjuklighet men också patientens önskemål. Dessa faktorer bör också påverka antalet remissionsinducerande försök, vilket kan begränsas till ett hos de äldsta och de med högst risk. En hjälp vid värdering av annan sjuklighet kan vara Sorror co-morbidity index.

I de fall man ger remissionsinducerande behandling finns det inget skäl att dosreducera – det ger sämre andel CR utan att aplasi-tiden minskar. När det gäller konsolideringsbehandling av äldre är läget oklart men det finns data som talar för att upprepade polikliniska reducerade kurer ger bättre resultat än endast en konsolideringskur av samma styrka som induktionskuren.

Det finns många palliativa regimer som är kliniskt beprövade, men där jämförelser mellan de olika regimerna saknas. Lågdosregimer med hydroxyurea, cytarabin, tioguanin, etoposid och melfalan var exempel som nämndes av föreläsare och åhörare och exempel gavs på fall där de givit långvariga hematologiska och även morfologiska remissioner.

Det finns ingen anledning att generellt använda tillväxtfaktorer vid behandling av äldre. Till skillnad från autolog stamcellstransplantation kan allogen dito vara en möjlig åtgärd för vissa patienter som definieras som äldre och det går inte sämre för dem i gruppen 50–73 år som har matchad obesläktad givare jämfört med syskongivare.

OVANLIGA INLAGRINGSSJUKDOMAR

Fredagens förmiddag inleddes med föreläsningar om två ovanliga sjukdomstillstånd, båda med lokal anknytning. Först talade **Lars Wikström** från Skellefteå lasarett om familjär amyloidos med polyneuropati (FAP), en autosomt dominant ärftlig sjukdom med mycket varierande penetrans. Den förekommer främst i nordligaste Sverige och har också kallats Skelleftesjukan.

FAP beror på en mutation på kromosom 18. Denna leder till en ändrad struktur av transtyretin som då lättare kan bilda fibriller, som kan inlagras som

amyloid i alla organsystem utom CNS. Diagnosen bygger på att amyloid påvisats i biopsi, kompletterat med DNA-analyser för att påvisa mutationer. Symtomen beror på vilka organ som drabbas mest och polyneuropatisymtom är vanligast. Kurativ behandling finns i form av levertransplantation och studier med så kallade bromsmediciner pågår.

Därpå föreläste **Maciej Machaczka** från Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge, om Gauchers sjukdom. Det är en autosomt recessiv lysosomal inlagringssjukdom där en mängd olika bakomliggande mutationer påvisats. En för Sverige hög incidens på cirka en insjuknad per 10 000 ses i Norrbotten. Symtomen, som beror på inlagring av glukocerebrosid i främst makrofager, delas numera in i olika sjukdomsdomäner: hematologiska, visceral, skelettala och neurologiska.

Diagnosen bygger på påvisande av Gaucherceller i benmärgsbiopsi följt av mer förfinad diagnostik med analys av glukocerebrosidas och mutationsanalyser. I dag finns behandling i form av enzymsättning (imiglukeras) respektive substratreducerande terapi (miglustat). Maciej Machaczka uppmuntrade intresserade att utnyttja ett nybildat nätverk, Gaucher center via www.gauchercenter

MUNHÅLEPROBLEM VANLIGT

Sjukhustandläkare **Ylva-Britt Wahlin** från Norrlands universitetssjukhus fortsatte med ett mycket vanligt problemområde för hematologiska patienter, nämligen munhålan. Med ett stort antal illustrativa bilder gick hon igenom cytostatikaorsakad mucositis där vi har många men oftast ineffektiva symptomlindrande behandlingar.

Palifermin är det enda preparat som man kunnat visa har någon profylaktisk effekt. Undersökning och behandling/tandextraktion inför cytostatikabehandling och transplantation kan minska förekomsten av infektionskomplikationer och smärtsamma tandinfektioner. Ylva-Britt Wahlin illustrerade sedan med bilder differentialdiagnostiken vid candidos, herpesinfektioner respektive graft-versus-host-sjukdom.

Under rubriken "Recent update" diskuterade SFH:s ordförande **Martin Höglund** de hematologiska kvalitetsregistren, som nu finns samlade i Blodcan-



cerregistret INCA. Rapporteringen har oroande nog minskat och det finns farhågor att tillkomsten av fler register inklusive uppföljningsblanketter blivit en alltför stor arbetsbörda på många håll. De olika registren kan nu inte öka på bördan av efterfrågade data utan att det sanktioneras från SFH och föreningen kommer också att följa upp det brev som tidigare sänts till sjukvårdshuvudmännen. I brevet påtalas att resurser för detta ålagda rapporteringsarbete måste tillhandahållas av respektive landsting.

Hans Hägglund från Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge, redovisade därefter SFH:s PM för influensa A(H1N1) (diagnostik, profylax, behandling och vaccination) vid hematologisk sjukdom. PM:et finns utlagt på SFH:s hemsida.

Fyra avhandlingar hade nominerats till priset för årets hematologiska avhandling och alla presenterades inledningsvis av **Birgitta Sander** från Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge. Priset, ett stipendium på 10 000 kr från Blodcancerförbundet och ett diplom från SFH, gick till **Sigurður Kristinsson** från Karolinska institutet med avhand-

lingen "Population-based studies on familiarity and prognosis in patients with monoclonal gammopathies".

Sigurður Kristinsson redogjorde sedan för sina resultat, baserade på mycket stora material, där han kunnat visa att förstegradssläktingar till personer med Waldenströms makroglobulinemi respektive MGUS har en ökad risk att, i olika grad, utveckla dessa två tillstånd och andra lymfoproliferativa sjukdomar jämfört med kontroller och även visat en överdödlighet hos personer med MGUS jämfört med kontroller.

Han har också studerat överlevnad för myelompatienter under flera decennier och visat en förbättring för främst yngre patienter liksom ett samband mellan socioekonomisk status och överlevnad. Slutligen har han visat en förhöjd trombosrisk, främst venös, för patienter med myelom och MGUS.

LYMFOPROLIFERATIVA SJUKDOMAR

Det sista föreläsningsspasset ägnades åt lymfoproliferativa sjukdomar under ledning av **Herman Nilsson-Ehle** från Sahlgrenska universitetssjukhuset. **Mats Merup** från Karolinska universitetssjuk-

huset, Huddinge, inledde med Burkittlymfom.

Benämningen Burkittlymfom används både för den av Dennis Burkitt ursprungligen beskrivna sjukdomen med närmare 100 procent EBV-positivitet (Epstein-Barr-virus), som är endemisk i delar av Afrika, den sporadiska formen med 30 procent EBV-positivitet, som finns bland annat i Europa, och den form som är associerad med immundefekt, som exempelvis hiv, även här med omkring 30 procent EBV-positivitet.

Den sporadiska formen utgör 0,5 procent av alla lymfom i Sverige. Både endemisk och sporadisk Burkitt kännetecknas av olika varianter av translokationen t(8;14) eller andra rearrangemang som påverkar myc-genen. Det finns inom gruppen diffusa storcelliga B-cellslymfom fall som är svåra att avgränsa mot Burkittlymfom och denna grupp innefattar fall som tidigare benämnts atypisk Burkitt respektive "Burkitt-like lymphoma".

Genom karakterisering av genexpressionsprofil har man kunnat visa att det finns en grupp lymfom som skiljer sig från övriga diffusa storcelliga B-cells-



lymfom och som har gemensamma drag med Burkittlymfom. Enligt WHO:s klassifikation benämns dessa nu "B-cell lymphomas, unclassifiable, with features intermediate between DLBCL and BL".

Myc-translokation förekommer i upp till 50 procent i denna grupp som generellt har dålig prognos. Det är osäkert vilken typ av behandling som ska rekommenderas men troligtvis bör dosintensiv behandling motsvarande aktuella Burkittprotokoll användas.

Behandlingen av Burkittlymfom ska vara dosintensiv, bedrivs med minimerade behandlingsuppehåll och innehålla CNS-profylax. Aktuella protokoll finns utgivna av Svenska lymfomgruppen res-

pektive Svenska ALL-gruppen och är tillgängliga via bland annat SFH:s hemsida.

CNS-profylax innefattar metotrexat och cytarabin i hög dos samt intratekal behandling, medan CNS-bestrålning inte är aktuell. Vid recidiv kan autolog SCT vara fördelaktig vid cytostatikakänslig sjukdom medan allogen SCT inte visat sig bättre än autolog. Mats Merup redovisade också resultat från behandling av Burkittlymfom vid hiv. Under pågående HAART-behandling (highly active antiretroviral therapy) är det fullt möjligt att genomföra dosintensiv behandling.

POSTTRANSPLANTATIONSLYMFOM

Den sista föreläsningen hölls av **Hans Hagberg** från Akademiska sjukhuset, Uppsala, över ämnet posttransplantationslymfom (PTLD). Som framgår av namnet uppträder dessa lymfom efter allogen transplantation till följd av immunosuppression och i många fall EBV-aktivering. Efter transplantation av solida organ förekommer PTLD hos 1–15 procent, efter SCT hos 0,2–8 procent beroende på riskfaktorer.

PTLD efter SCT skiljer sig från PTLD efter transplantation av solida organ genom att de uppträder tidigare efter proceduren och oftare uppvisar ett explosivt, infektionsliknande förlopp. Behandlingen bygger på att minska immunosuppressionen, minska EBV-förekomsten och tumörbördan med rituximab och att ge tumörbehandling med cytostatika.

Ju tidigare, mer stormande och mer EBV-associerat förlopp, desto mer kan man satsa på rituximab och avstå från cytostatika. Ett sätt att minska risken för PTLD kan vara "pre-emptive therapy", det vill säga att ge behandling med rituximab då EBV-kopior (mätt med PCR) överstiger en viss nivå, vilket också praktiseras på många håll.

Hans Hagberg tog också upp möjligheten att använda mTOR-hämmaren sirolimus som har effekt både mot lymfom och graft-versus-host-sjukdom för att minska förekomsten av PTLD.

Därefter kunde den lokalt ansvarige inom SFH:s fortbildningsutskott, **Olof Hasslow**, avsluta SFH:s tjugofemte fortbildningsdagar och han tackade föreläsare, deltagare och utställare för deras bidrag till att göra årets upplaga till ytterligare ett i raden av mycket lyckade möten.

Därefter kunde jag själv som lokalt ansvarig för fortbildningsdagarna 2010 hälsa alla välkomna till nästa års möte i Örebro.

Läs mer

Flertalet av föreläsarnas bildunderlag kommer att läggas ut på föreningens hemsida www.sfhem.se.

BERTIL UGGLA, ÖVERLÄKARE, SEKTIONEN FÖR HEMATOLOGI, MEDICINSKA KLINIKEN, UNIVERSITETSSJUKHUSET ÖREBRO





Förläng nyttan av endokrin terapi

Faslodex –

- endokrin verkningsmekanism – det första rena antiöstrogenet¹
- för patienter som progredierar på endokrin behandling
- injektion en gång per månad garanterar god compliance

Faslodex är ett rent antiöstrogen som nedreglerar östrogenreceptorn. Faslodex har god effekt när tamoxifen inte längre är verksamt. Kvinnan erbjuds en behandling som tolereras väl². Faslodex kan således förlänga nyttan av endokrin behandling vid avancerad bröstcancer.

Flera goda skäl att använda Faslodex

- Kvinnor som progredierar på tamoxifen ges möjlighet att få en effektiv endokrin behandling².
- Kvinnor som tidigare behandlats med endokrin behandling ges ytterligare en möjlighet till respons.
- Vid tumörer som är känsliga för låga nivåer av östrogen
 - Faslodex har ingen östrogenagonistisk effekt.

FASLODEX[®]
fulvestrant

– förläng nyttan av endokrin terapi

Referens: 1. Jordan V C et al. The Breast 2003;12:432-41. 2. Robertson J et al. Cancer 2003;98:229-38. **Faslodex[®] Rx (EF) (fulvestrant) SPC 2006-10-20.** Antiöstrogen, ATC-kod L02BA03. 250mg/5 ml injektionsvätska, lösning. **Indikation:** Behandling av postmenopausala kvinnor med östrogenreceptorpositiv lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer vid återfall under eller efter adjuvant antiöstrogenbehandling eller vid sjukdomsprogression under behandling med antiöstrogen. **Försiktighet** bör iakttas vid användning till patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion och till patienter med svårt nedsatt njurfunktion, samt till patienter med känd blödningsrubbnings eller trombocytopeni eller patienter som använder antikoagulantia (p g a administreringsättet). **Kontraindicerat** vid svår leverfunktionsnedsättning.

För information om kontraindikationer, försiktighet, biverkningar, pris och dosering se www.fass.se

AstraZeneca Sverige AB. Terapiområde onkologi. 151 85 Södertälje. Telefon 08-553 260 00



Guido Guidi



Bengt Simonsson



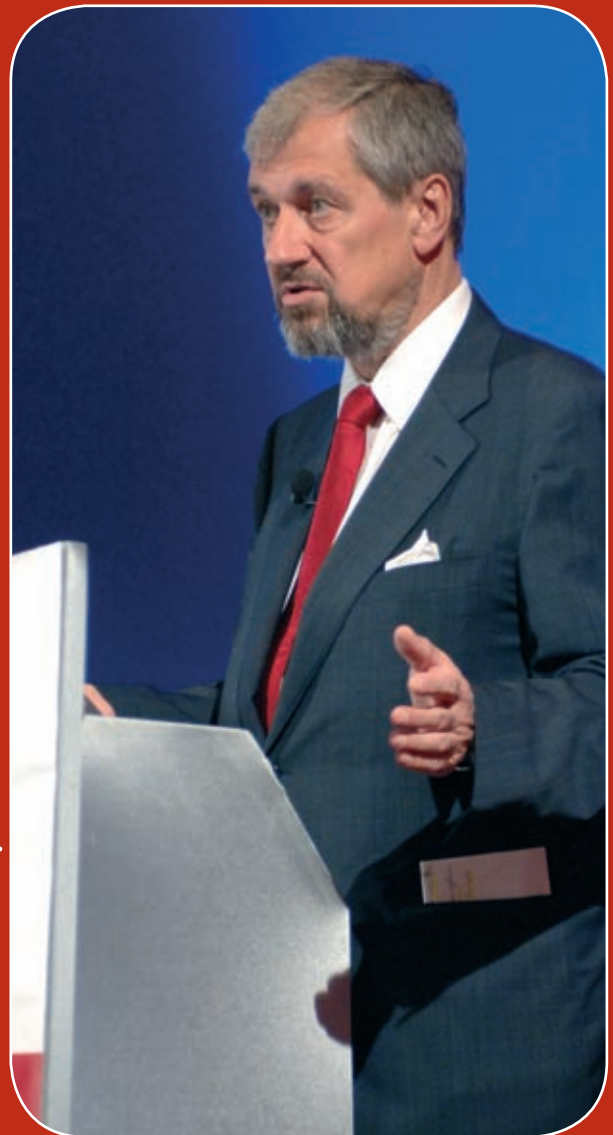
Michele Baccarani,

Europeiskt samarbete förbättrar KML-behandlingen

Ett gemensamt europeiskt register över patienter med kronisk myeloisk leukemi (KML) och standardiserade metoder för att mäta läkemedelskoncentrationen i blodet och tidigt upptäcka återfall. Det är några resultat av ett stort europeiskt samarbetsprojekt, EUTOS for CML. Projektets huvudsyfte är att förbättra behandling och uppföljning av patienter med KML och att göra vården mer likvärdig över hela Europa.



Francisco Cervantes



Rüdiger Hehlmann

EUTOS (the european treatment and outcome study for CML) startade i oktober 2007. Det är ett samarbetsprojekt mellan European LeukemiaNet (ELN) och Novartis, det läkemedelsföretag som tillverkar imatinib (Glivec), nuvarande förstahandsbehandling vid KML. Projektet har fyra huvudmål:

- Att fortsätta utvärderingen av ett europeiskt register som ELN byggt upp över KML-patienter som diagnostiserats åren 2002–2006 och att nu starta ett populationsbaserat, jämförande KML-register.
- Att standardisera laboratoriemetoden RQ-PCR (real-time quantitative polymerase chain reaction) som används för att tidigt upptäcka återfall i sjukdomen.
- Att standardisera mätningen av blodkoncentrationen av imatinib så att resultaten från olika laboratorier i Europa blir helt jämförbara.
- Att utbilda hematologer och andra läkare och yrkesgrupper inom sjukvården om bästa möjliga behandling och uppföljning av KML-patienter.

Vid en presskonferens i samband med European LeukemiaNet-konferensen "ELN Frontiers Meeting" i Barcelona den 18–20 september presenterades några resultat som hittills uppnåtts genom EUTOS, och Ois fick intervjuer med projektets ledande företrädare.

SVENSKA KML-REGISTRET FÖREBILD

Bengt Simonsson, professor i hematologi, Akademiska sjukhuset i Uppsala, är huvudansvarig för EUTOS register.

– Det svenska KML-registret, som år 2002 startades av Svensk förening för hematologi, har varit förebild för det här arbetet, berättar Bengt Simonsson. För att datamängderna ska bli hanterbara har vi beslutat att begränsa det populationsbaserade europeiska registret till regioner på högst tio miljoner människor från varje land. Det betyder att hela Sverige utgör en region och att exempelvis den tyska regionen representeras av en del av Bayern. Registret omfattar hittills regioner i 24 olika europeiska länder,

och det väntas omfatta upp till hundra KML-patienter från varje region.

Sammanlagt räknar man med att cirka 5 000 personer i Europa årligen insjuknar i kronisk myeloisk leukemi. Cirka 60 000 europeiska patienter lever i dag med sjukdomen, en siffra som ständigt ökar eftersom behandlingen och överlevnaden har förbättrats kraftigt under det senaste årtiondet.



KML-registret har visat att det i Sverige förekommer en osannolik åldersdiskriminering."

– De data som samlas i registret kommer att ge oss information om bland annat sjukdomens epidemiologi och om hur diagnostik, behandling och uppföljning av patienter sker i olika länder, fortsätter Bengt Simonsson. Därmed kommer vi att få ett mer gediget underlag för förbättrande åtgärder och för en mer jämlik behandling av KML-patienter över hela Europa.

– Det svenska KML-registret har bland annat visat att det i vårt land förekommer en osannolik åldersdiskriminering, säger Bengt Simonsson. Ju äldre en KML-patient är, desto större är risken att han eller hon inte får behandling med imatinib. Detta är anmärkningsvärt – jag har till exempel patienter i 85-årsåldern som blivit friska och håller sig fria från återfall tack vare imatinib. Men på vissa håll är det inte så ovanligt

att patienter som insjuknar i 70-årsåldern inte får påbörja denna behandling. Förutom att detta är upprörande är det också inkonsekvent; man slutar ju inte att ge yngre patienter imatinib när de till exempel fyller 70 år.

Enligt Bengt Simonsson fanns det för något år sedan också anmärkningsvärda skillnader när det gäller behandling av sjukdomen i olika delar av Sverige. Användningen av imatinib (i förhållande till antalet KML-patienter) varierade exempelvis med cirka 400 procent mellan olika landsting.

STANDARDISERAD MÄTNING

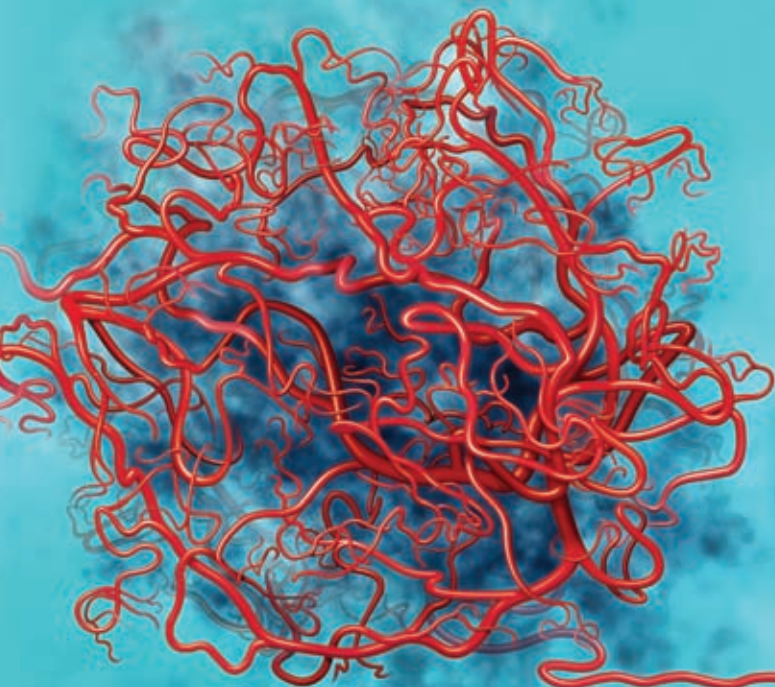
Den laboratoriemetod som för närvarande rekommenderas för att tidigt upptäcka återfall och kvarvarande sjukdom (MRD, minimal residual disease) kallas real-time quantitative polymerase chain reaction, RQ-PCR. Med denna metod mäts mängden RNA från BCR-ABL-genen, vilket avspeglar hur mycket BCR-ABL-tyrosinkinas som finns i blodet. Det sjukdomsframkallande enzymet BCR-ABL-tyrosinkinas bildas genom den genetiska förändring som är karakteristisk för KML, och det är detta enzym som driver den ohämmade förökningen av vita blodkroppar.

Hittills har analyser med RQ-PCR från olika laboratorier inte varit jämförbara, men i EUTOS-projektet har man utvecklat standardiserings- och kalibreringsmetoder som gör att analyserna ska vara direkt översättningsbara. För patienten innebär det bland annat att man inte längre är bunden till att ta sina kontrollprover på samma ort utan har möjlighet att få provet analyserat på vilket standardiserat europeiskt laboratorium som helst.

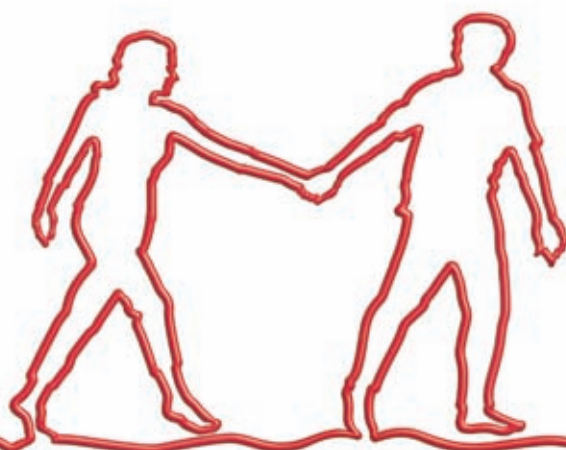
– Målet med behandlingen av KML är att i första hand reducera patientens ursprungliga tumörmassa med tre logaritmer, det vill säga ner till mindre än en tusendel, säger Bengt Simonsson. RQ-PCR-metodens känslighet är fullt tillräcklig för att detektera de små mängder leukemiceller som kan ha klinisk relevans. Hittills har 27 nationella laboratorier med sådan standardisering etablerats i Europa.

I EUTOS-projektet standardiserar man också mätningen av läkemedels-substansen imatinib i blodet, så att resultaten blir jämförbara mellan olika la-

Ta kontroll över angiogenesen



NYHET!
Kontraindikationen "obehandlade CNS-metastaser" är nu borttagen



Låt livet ta plats

Specifik VEGF-hämning med Avastin

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

Avastin® (bevacizumab)

Indikationer: Som första linjens behandling av patienter med metastaserad: Kolorektalcancer – Avastin i kombination med fluoropyrimidin-baserad kemoterapi. Bröstcancer – Avastin i kombination med paklitaxel eller docetaxel.

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

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

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

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

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

Kontraindikation: Graviditet.

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

Produktresumé uppdaterad 2009-07-23. (L01XC07, R, EF).

AVASTIN®
bevacizumab
Leading angiogenesis inhibition

laboratorier. Hittills omfattas 28 europeiska laboratorier av denna standardisering och utvärdering.

Mätning av blodkoncentrationen av imatinib rekommenderas framför allt för patienter som inte svarar som förväntat på behandlingen eller som drabbas av svåra biverkningar. Under år 2009 kommer man att testa cirka 10 procent av alla patienter som behandlas med imatinib.

Hittills har man tagit närmare 2 000 prover. En preliminär analys av mer än tusen av dessa prover har bland annat visat att många av de patienter som svarar dåligt på imatinib-behandlingen har lägre nivåer av substansen i blodet än vad som vanligen behövs för att uppnå bästa möjliga resultat.

I EUTOS ingår också ett utbildningsprogram för hur behandling och uppföljning av KML-patienter bör utformas. I denna del ingår bland annat konferenser för läkare, träning i hur man gör blodanalyser, vetenskapliga publikationer, utställningar och nyhetsbrev. EUTOS har även en hemsida (www.eutos.org). **Rüdiger Hehlmann**, professor i medicin vid Mannheims medicinska fakultet, Heidelbergs universitet, sammanfattar andan i EUTOS-projektet:

– Även om behandlingen av kronisk myeloisk leukemi har förbättrats kraftigt under det senaste decenniet kan vi än så länge inte helt bota sjukdomen. Däremot kan vi med förenade ansträngningar ge patienter över hela Europa lika möjligheter till optimal behandling och till förlängd överlevnad.

PROBLEMATISKT FÖRETAGSSTÖD?

I European LeukemiaNet (ELN) ingår mer än tusen läkare och forskare från sammanlagt 162 universitet i 33 europeiska länder. EUTOS-projektet är alltså ett samarbete mellan ELN och läkemedelsföretaget Novartis, som under tre år stöttar projektet med sammanlagt 14 miljoner euro (drygt 140 miljoner svenska kronor). År 2010 löper avtalet mellan ELN och Novartis ut, och då vidtar nya förhandlingar mellan parterna.

För närvarande pågår flera studier där man undersöker om nya läkemedel är ännu effektivare och kan komma att slå ut imatinib (Glivec) som förstahandsbehandling mot KML. Dessa läkemedel kallas andra generationens tyrosinkinaser,

till exempel Novartis eget nilotinib (Tasigna), Bristol-Myers Squibbs dasatinib (Sprycel) och Wyeths bosutinib (ännu ej registrerat i Europa). Novartis patent för Glivec går ut år 2016.

Innebär det inga problem att ett europeiskt vetenskapligt projekt i så hög grad finansieras av ett läkemedelsbolag? Vad händer med Novartis stöd till EUTOS-projektet om ett lä-



Mätning av blodkoncentrationen av imatinib rekommenderas framför allt för patienter som inte svarar som förväntat på behandlingen.”

kemedel från ett annat företag så småningom konkurrerar ut Glivec och Novartis dominerande ställning inom området därmed upphör?

– Med vårt bidrag till EUTOS vill vi tillsammans med den akademiska världen uppnå specifika gemensamma mål som gynnar KML-patienterna, svarar **Guido Guidi**, chef för Novartis Oncology i Europa. Vi har en stark intention att fortsätta med detta, och jag har svårt att se att vårt ekonomiska stöd till projektet skulle upphöra.

– Vi räknar med att under lång tid ha ett stort engagemang inom området, inte bara genom läkemedlen Glivec och Tasigna utan även genom framtida forskning som syftar till att erbjuda effektiv

behandling för alla patienter med KML.

Michele Bacarani, professor i hematologi vid universitetet i Bologna, uttrycker större tveksamhet om Novartis fortsatta stöd till projektet.

– Det är till exempel mycket dyrt och komplicerat att upprätthålla ett så omfattande register i Europa, och jag tror inte att Novartis i längden kommer att kunna fortsätta att stödja EUTOS med så höga belopp som under dessa tre år, säger han. Men nu när projektet har initierats och man redan har lyckats uppnå önskvärda resultat är jag övertygad om att EUTOS kommer att fortsätta även om Novartis ekonomiska stöd skulle upphöra.

Bengt Simonsson håller med:

– EUTOS är ett bra exempel på samarbete mellan industri och akademi, men projektet står inte längre och faller med Novartis stöd, utan det kommer att ha möjlighet att få finansiering även från andra håll, till exempel olika europeiska fonder. Det är därför ingen risk att registret kommer att stängas om företags stöd uteblir.

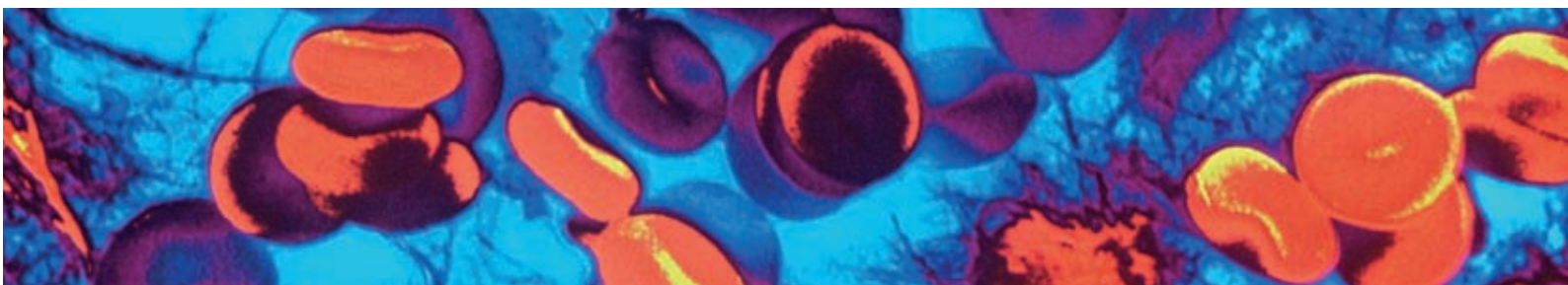
Men är inte stora delar av projektet bundet till behandlingen med Glivec, till exempel standardiseringen av mätningen av blodkoncentrationen av imatinib?

– Den metod som används för denna mätning kan lika väl användas för att analysera blodkoncentrationen av andra tyrosinkinashämmare, exempelvis dasatinib (Sprycel), svarar Bengt Simonsson. Och även om 90 procent av patienterna initialt svarar bra på imatinibbehandling har cirka 40 procent av patienterna efter fem år upphört med läkemedlet och i stället fått behandling med till exempel en annan tyrosinkinashämmare eller med stamcellstransplantation.

BOT I SIKTE?

Tack vare behandlingen med tyrosinkinashämmare är sjukdomen numera för de flesta KML-patienter ett kroniskt tillstånd som kan hållas i schack så länge de tar läkemedlet. Men målet är förstas att helt kunna bota sjukdomen.

– IRIS-studien som startade år 2001 visar att 86 procent av de patienter som initialt behandlades med imatinib lever efter sju år, berättar **Francisco Cervan-**



tes, associate professor i medicin vid Barcelona universitet. Om man bara tar hänsyn till dödsfall som var relaterade till sjukdomen KML var sjuårsöverlevnaden hela 94 procent.

– Om vi extrapolerar dessa siffror bedömer jag att medianöverlevnaden bland dessa patienter kan ligga på 20–25 år, men det vet vi förstås inte ännu, fortsätter Francisco Cervantes. Det är också möjligt att en del av patienterna är helt botade och inte skulle behöva ta sina läkemedel, men det vet vi inte heller.

– De flesta patienter som slutar med behandlingen med imatinib får oftast återfall redan inom några veckor, kommenterar Bengt Simonsson. Anledningen är att KML-stamcellerna finns kvar och snabbt kan föröka sig när de inte längre hämmas av läkemedlet. Men tack och lov svarar patienterna snabbt igen när de åter börjar ta tyrosinkinashämmare. Vissa data tyder på att patienter som tidigare har fått interferonbehandling har lägre risk att få återfall. Det kan bero på att KML-stamcellerna då blivit

mer känsliga för läkemedlet och på att kroppen byggt upp ett immunförsvar mot KML.

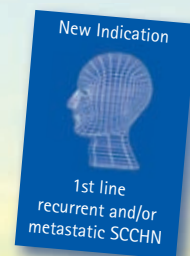
Det pågår för närvarande studier om vilka tyrosinkinashämmare som har bäst effekt på KML-stamcellerna. En förhoppning är att man med nya läkemedel ska kunna uppnå bot efter bara några års behandling. Enligt Bengt Simonsson pågår också lovande försök med immunterapi, där man med en form av vaccination kraftigt förstärker attacken mot leukemicellerna.

ANDERS NYSTRAND, LEG LÄKARE OCH FRILANSSKRIBENT



ERBITUX®
CETUXIMAB

Blocks EGFR – opens new options



Prolonged survival for patients with recurrent and/or metastatic SCCHN

Erbix + platinum-based chemotherapy increases overall survival compared with chemotherapy alone.¹

Merck Serono Oncology | *Combination is key™*

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

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

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

Varningar och försiktighet: Före den första infusionen måste patienten premedicineras med ett antihistamin och en kortikosteroid. Denna premedicinering rekommenderas före alla påföljande infusioner. E. Merck AB, 195 87, Stockholm, Sverige, Telefon 08-562 445 00, www.merck.se, www.erbitux.com, www.tarmcancer.nu

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

1) Jan B. Vermorken et al. N Engl J M 2008;359:1116 till 27

På väg mot en ny **PATOLOGI**

På Karolinska universitetssjukhuset i Solna är en gammal medicinsk disciplin i färd med att byta skepnad. På "KS-labbet" – klinisk patologi/cytologi – ägnar man sig allt mindre åt efterarbete och desto mer åt förarbete. Dagens vävnads- och cellanalyser spelar en nyckelroll vid diagnostisering och val av behandling vid cancersjukdom. Den nya patologin har blivit möjlig tack vare nya molekyllära diagnosverktyg och en arbetsmodell som inkluderar patologen i det multidisciplinära arbetslaget runt patienten.

Finns det ett samband mellan brevskrivande och vetenskaplig utveckling? Säkert. Med lite god vilja kan man i alla fall påstå det när det gäller patologins utveckling genom århundradena. Någon gång runt år 1760 i staden Padua i Italien beslöt sig läkaren Giovanni Battista Morgagni för att publicera ett antal brev han skrivit till sina kolleger i ämnet sjukdomslära.

Fem böcker med namnet "*De sedibus et causis morborum per anatomen indagatis*" – "*Om sjukdomarnas säte och orsaker uppträde av anatomen*". En skrift där Morgagni redogjorde för sina fynd som bevisade att sjukdomar minsann inte berodde på obalans i kroppsvätskorna – som man dittills trott – utan kunde förklaras av olika förändringar i organen. En upptäckt som renderade honom ett hedersamt faderskap för den så kallade vetenskapliga patologin.

En annan brevväxling som bäddat för kunskapsbyggande och vidareutveckling av patologi, i vår egen tid och i vårt eget

horn av världen, finns att läsa i en glasmonter i entrén till Cancercentrum Karolinska, huset alldeles bredvid Radiumhemmet på Karolinska universitetssjukhusets område i Solna. Två ark papper står där utställda som ett bevis på att vilja och engagemang är allt som behövs för att driva utveckling framåt.

Det första brevet är adresserat till Jerzy Einhorn, professor i radioterapi vid Radiumhemmet, från Anders Zetterberg, professor i patologi och vid tillfället verksam vid Stanford University, Kalifornien, USA.

Zetterberg skriver om det nya "Beckman Center", skapat av Nobelpristagaren i kemi 1980, Paul Berg. Ett fristående forskningscenter i direkt anslutning till den kliniska verksamheten vid Stanford Medical Center. Ett center som enligt en förtjust Zetterberg fungerade som en bro mellan patologi och onkologi och andra discipliner, och som en länk mellan forskning och klinik:

ANALYSMETODER

På klinisk patologi/cytologi, – Karolinska universitetslaboratoriet vid Karolinska universitetssjukhuset – används en mängd metoder för att kunna analysera preparaten utifrån olika frågeställningar:

Histologiska preparationer
Cytologiska preparationer
Elektronmikroskopiska
preparationer
Histokemiska färgningar
Cytokemiska färgningar
Immunkemiska färgningar
Enzymfärgningar
Ljuskioskopi
Elektronmikroskop
Fluorescensmikroskop
Flödescytometri
In situ hybridisering
Mikrodissektion

Molekylärbiologiska metoder

Real-tids PCR, baserad på
TaqMan-metoden
Standard PCR (polymerase chain
reaction)
Direkt sekvensering
Extraktion av DNA och RNA från
olika färskt vävnader och parafinmaterial
Preparation av DNA
Preparation av RNA

Preparaten som anländer till "Preparatinlämningen" kommer med rörpost (internt) eller bud, från andra delar av sjukhuset eller andra delar av Stockholm. I Stockholm finns ett par större privata laboratorier som är upphandlade av landstinget, men Karolinska universitetetslaboratoriet är störst.



"Borde vi inte göra samma sak på KS, på Radiumhemmet?"

I det andra brevet i glasmontern syns Jerzy Einhorn's entusiastiska respons:

"Absolut!"

DIAGNOSTIKEN UTVECKLAS

20 år senare, är CCK, Cancercentrum Karolinska, hemvist för ett 30-tal stora och små forskargrupper. Och precis som vid Beckman Center vid Stanford har närheten mellan klinik och forskning, mellan onkologi och patologi, och även olika kirurgiska specialiteter, inneburit att diagnostiken har utvecklats i högt tempo. Ett informationsutbyte och samarbete som har lett till att nya behandlingsmetoder snabbare kunnat implementeras i den kliniska vården.

På våning fyra i byggnaden tar Monica Nistér emot oss, professor i patologi vid KI, institutionen för onkologi-patologi, överläkare och tf verksamhetschef för patologi/cytologi, Karolinska universitetetslaboratoriet. Hon ska guida oss runt i det som är en del av Stockholms läns landstings och Karolinska universitetssjukhusets sammanslagna patologilaboratorium, klinisk patologi/cytologi, till vardags kallat KS-labbet. Inom hela laboratoriet arbetar omkring 330 personer: biomedicinska analytiker, läkare, laboratoriebiträden, cytodagnostiker, läkarsekreterare, undersköterskor, obduktionstekniker, laboratorieingenjörer och administrativ personal. Tillsammans med enheterna på Danderyds sjukhus, Karolinska universitetssjukhuset i Hud-

dinge och vid Södersjukhuset hanteras omkring 260 000 prover om året. Bara här i Solna passerar ungefär 500 parafinklotsar med vävnadsbitar per dygn.

– Proverna som anländer hit kommer både från bassjukvården och från specialistmottagningar. Vi har också en egen punktionscytologisk patientmottagning. Verksamheten är uppdelad inom subspecialiteter som hematopatologi, neuropatologi, bröst-, prostata-, barn-, kolorektal- och så vidare. Och vi arbetar med alltifrån ljusmikroskopisk preparations-teknik till molekylärbiologisk teknik. Labbet deltar också aktivt i undervisning och arbetar integrerat med forskning.

Som Monica Nistér säger:

– Få discipliner har en så given kopp-

... kliniken i fokus

I "Utskärningsrummet" tas proverna om hand först. Här görs en makroskopisk bedömning av preparatet, det vill säga storlek, färg och andra egenskaper som kan ses med blotta ögat registreras. Utifrån detta, och den information som remissen innehåller, skärs representativa delar ut av tumören och läggs in i små plastkassetter för vidare preparering och bedömning i mikroskop och eventuellt med hjälp av molekylära diagnosverktyg. ST-läkaren Johanna Sandlund skär ut bitar av obduktionsmaterial från lunga, aorta, lever och andra vitala organ.

I "färsckpreparatmottagningen", ett rum mitt emot korridoren från inlämningen, står Anders Höög, läkarchef på avdelningen och Lisa Ånfalk, biomedicinsk analytiker, och undersöker ett nyinkommet preparat direkt från operation.



ling mellan klinik och forskning som patologin har. Inom patologin finns alla möjligheter att göra både och, att forska och arbeta kliniskt, säger hon, samtidigt som hon är väl medveten om att allt för få läkare har chans att satsa på forskning, såväl inom patologin som inom andra discipliner, i Stockholm och i resten av landet.

– Tyvärr är forskning och klinik fortfarande två olika världar. Mitt mål är att kunna bidra till att förena dessa världar genom att skapa bättre förutsättningar för läkarna och annan personal att "vandra" mellan olika verksamheter. Särskilt viktigt är det att ta hand om de unga läkarna som söker sig till specialutbildning inom patologi/cytologi.

DEN NYA PATOLOGIN

När vi ändå är inne på området "problem" finns det en del andra sådana att ta itu

med, medger Monica Nistér. Redan för flera år sedan slog patologföreningen larm, bland annat i en artikel i Läkartidningen, om att bristen på patologer snart kommer att vara skriande – i landet i allmänhet och Stockholm i synnerhet.

Varför? Svar: Stora pensionsavgångar och det faktum att man inte har satsat tillräckligt inom specialiteten på att utbilda nya patologer. Dessutom har patologin haft en del bekymmer med sin "image", menar Monica Nistér.

– Vi hade tidigare en situation där unga medicinare valde bort patologin när de skulle specialisera sig. Vilket jag tror beror på att de har haft en gammal föreställning om vad patologi är för något. Det finns en allmän föreställning om att arbetet mest handlar om obduktioner och hantering av "dött" material. En sammanblandning med rättsmedicinen helt enkelt och alltför stort fokus på

de mycket viktiga kliniska obduktioner som vi också utför.

Enligt Monica Nistér är 2000-talets patologi någonting helt annat. Den nya patologin handlar inte främst om att i efterhand, det vill säga när patienten är avliden, göra analysen om vad som orsakade sjukdomen och utgången av den. På Karolinska har man kommit långt i arbetet med det som kan kallas "Patologi 2.0".

– Närheten mellan klinik och forskning har lett till att vi har fått ny kunskap om mekanismerna bakom cancer. I dag arbetas det inom forskningen bland annat med olika tekniker som ger möjlighet till storskaliga analyser av DNA, RNA och proteom i vävnads- och cellprover.

Molekylärbiologi och biokemi, genetik och immunologi är alla unga vetenskaper som på sitt sätt har bidragit till

Efter ett snitt med skalpellen i den nyinkomna colonbiten, ett färskt preparat direkt från operation, visar sig en gulvit tumör på insidan av tarmen, ett par centimeter stor. Och Anders Höög behöver besvara nästa fråga: har canceren spridit sig?
– Nu har vi inget mikroskop till hands men om vi tittar i fettet här, säger Anders och skär på ytterligare några ställen, så kan vi tyvärr konstatera att det finns flera lymfkörtelmetastaser.



De flesta prover som kommer till labbet är fixerade i formalin. – Här inne extraheras formalinet och vatten ur preparaten och behandlas sedan med smält paraffin. För att man sedan ska kunna skära provet i tunna skivor efter att det stelnat i rumstemperatur. 500 kassetter passerar labbet varje dag, berättar Gunilla Högberg, enhetschef på histologilabbet.



att patologin och cancerdiagnostiken i dag kan betraktas som "pånyttfödd". Det är de spektakulära kunskapsvinster inom dessa fält som lett fram till utvecklande av de nya instrument och diagnostiska verktyg som det nu gäller att använda i patologens labb för diagnostik av sjukdomar i allmänhet och cancer i synnerhet.

Dagens analyser ger mer information om specifika sjukdomsmekanismer och blir därmed avgörande ledtrådar i jakten på korrekt diagnos, trolig prognos och lämplig behandling i det enskilda fallet.

Monica Nistér förklarar att det finns ytterligare en viktig förklaring till att Karolinska ligger i framkant när det gäller utvecklingen inom det patologiska fältet. En förklaring som stavas "team building". För att återgå till vad unga medicinare eventuellt kan ha haft för

(van-) föreställningar om patologens vardag skulle den säkert kunna sammanfattas med: "I en annan del av sjukhuset, ensam med ett mikroskop". En bild som i alla fall inte stämmer med hur patologens vardag ser ut på Karolinska. Här ingår nämligen patologerna i gränsöverskridande arbetsgrupper och deltar på så sätt i det kliniska omhändertagandet av cancerpatienter.

MULTIDISCIPLINÄRT MERVÄRDE

Någon som kan berätta mer om patologens nya vardag är neuropatologen Abiel Orrego. Han sitter i sitt arbetsrum med dagens skörd av remisser framför sig, på andra sidan den glasade gången som löper som en hängbro mellan Cancercentrum och Radiumhemmet. Abiel Orrego är en av flera patologer på avdelningen som kommit hit från utlandet, och som

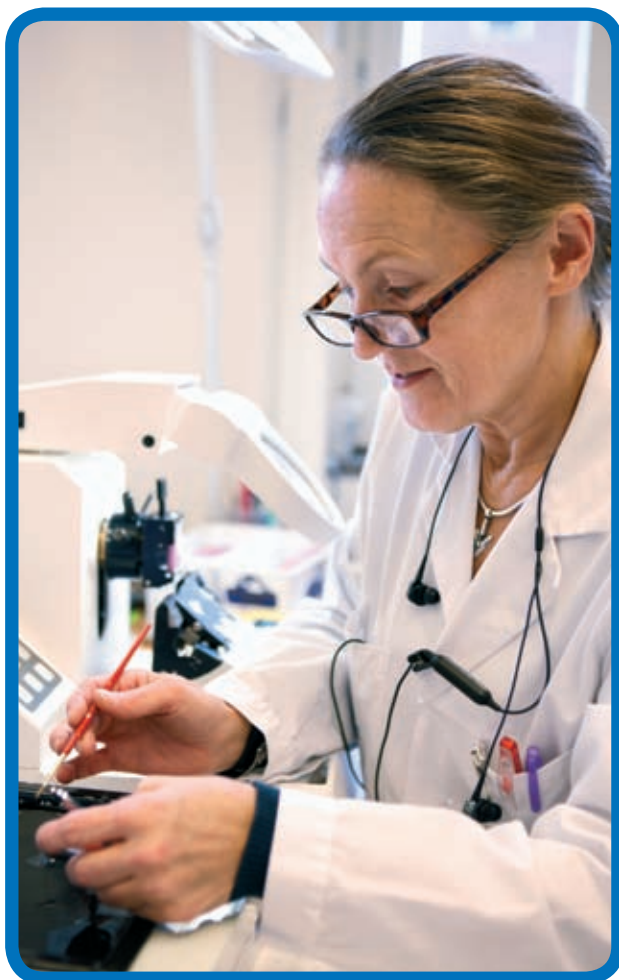
agerat "räddande ängel" när bristen på patologer varit prekär. Han arbetade som patolog på Kuba i drygt 30 år innan han kom till Karolinska för elva år sedan.

Abiel Orrego öser lovord över de multidisciplinära arbetsgrupperna som har organiserats på Karolinska. En arbetsmodell enligt devisen: Ju fler kockar desto *bättre* soppa. Vilket för patologerna innebär att de ingår i olika team beroende på vilken specialkompetens de har, som bröst, kolorektal, lungor, hud, barn, hematologi, urologi m fl.

– I neuroteamet, alltså gruppen jag tillhör, ingår också neurolog, onkolog, neurokirurg, specialistsjuksköterska, arbetsterapeut, neuroradiolog, ST-läkare och ibland läkarkandidater. När det gäller barnneuroteamet har vi även inkorporerat en oftalmolog i gruppen, eftersom det är vanligt med symtom från

Nästa steg i hanteringen av preparaten sker i rummet med mikrotomerna, det vill säga den utrustning som skivar paraffinbitarna i fyra tusendels millimeter tunna snitt. Vid en av mikrotomerna sitter Åsa Edvardsson, biomedicinsk analytiker.

- Man lägger snitten i varmt vatten efteråt, för att de ska sträcka ut sig.

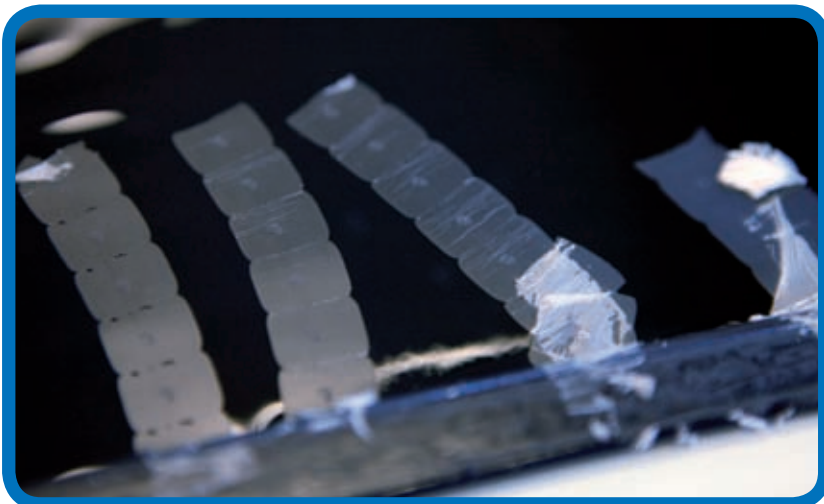


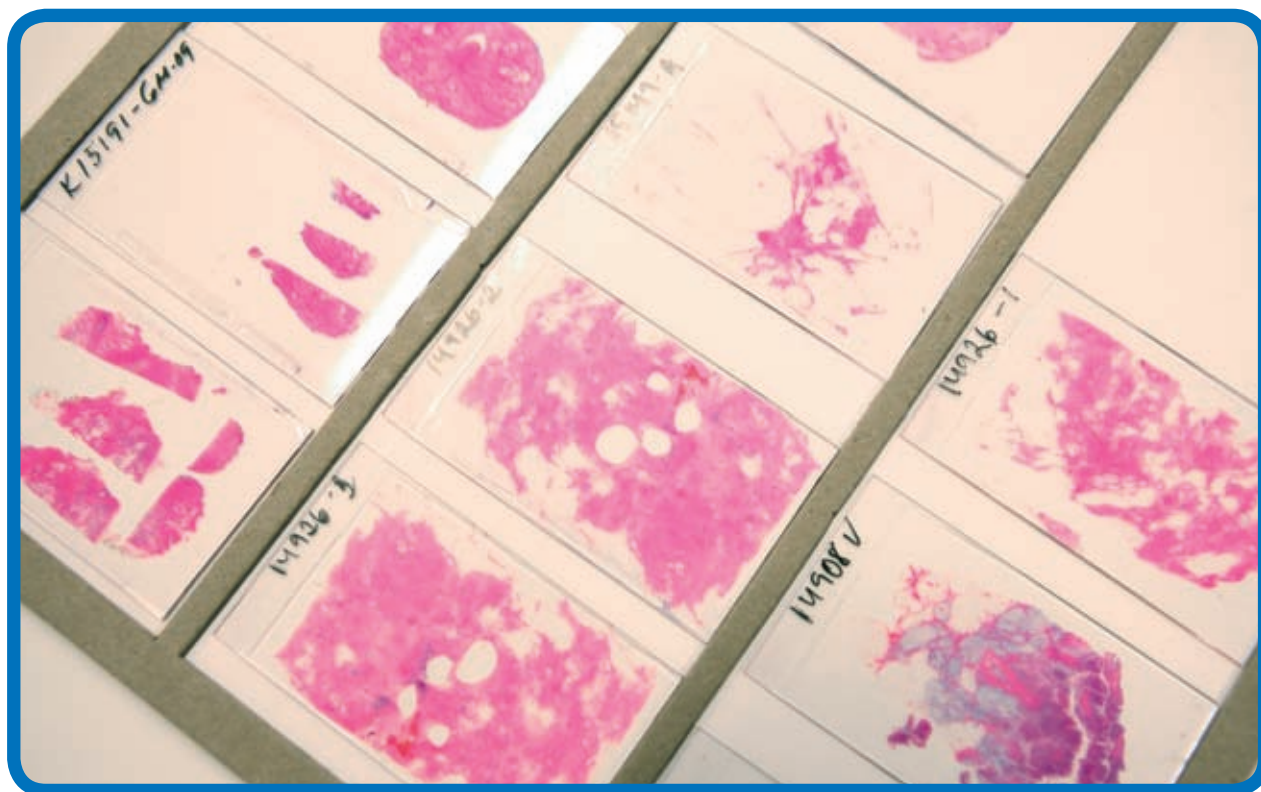
ögonen när det gäller cancer i hjärnan hos barn.

Vinsterna av att arbeta i multidisciplinära arbetsgrupper skulle kunna beskrivas med $1 + 1 = 3$, menar Abiel Orrego.

- Genom dessa möten får vi fram så mycket information som vi inte hade fått fram om vi suttit var och en på sitt håll. Att arbeta i team är en fantastisk modell, våra kunskaper kompletterar varandra. Patientkonferenserna, eller ronderna, är de viktigaste mötena vi har här på sjukhuset.

- Och som patolog är det stimulerande att kunna vara en del av det kliniska





SUBSPECIALITETER INOM KS PATOLOGI

På KS-labbet arbetar man i olika kompetensgrupper, nära de kliniska motsvarigheterna såväl inom sjukhuset som utom:

Barnpatologi
Ben- och mjukdelspatologi
Bröstpatologi
CUO (cancer; ursprung okänt)
Cytologi; exfoliativ
Cytologi; punktion
Endokrin patologi
Gastrointestinal patologi
Gynekologisk patologi
Hematopatologi; lymfom
Hematopatologi; benmärg
Hjärtpatologi

Hudpatologi inklusive melanom
Leverpatologi
Neuropatologi; neurodegenerativa sjukdomar inkl nerv/muskel
Neuropatologi; tumördiagnostik
Njurpatologi
Perinatal patologi inklusive placenta
Prostatapathologi
Toraxpatologi (inklusive lunga, pleura, mediastinum)
Transplantationspatologi
Urologisk patologi inklusive manliga genitalia
Öron-näsa-halspatologi inklusive oral patologi

arbetet. Våra resultat leder förhoppningsvis till att man hittar rätt behandling för varje patient.

Abiel Orrego har två vuxenronder och en barnrond i veckan där arbetsgrupperna går igenom veckans fall, vilket också inkluderar uppföljningar av tidigare "case", där man tar ställning till adjuvant behandling genom att titta på gamla preparat och komplettera med nya molekyllära tester.

Det mer traditionella patologarbetet, som att granska preparat i mikroskop och göra analyser, är förstås fortfarande en stor del av Abiel Orregos vardag. Man kan beskriva det som att han tillsammans med sina patologkolleger är den sista länken i den kedja på labbet som börjar nere i preparatinlämningen dit proverna anländer.

– Vi ställer den första preliminära di-

I färglabbet arbetar Marie-Louise Lindström, biomedicinsk analytiker. Här får preparaten en översiktsfärgning vilket innebär att man kan välja färg beroende på vad man vill ska synas på provet. Cellkärnor får blå färg, cytoplasma rödrosa och bindväv och muskulatur röd färg. Här monteras också preparaten med täckglas. Här färgas även prover in på andra sätt, det kan handla om att påvisa tuberkelbakterier, vissa typer av svamp och så vidare.



agnosen och återkopplar till kirurgen och andra behandlande läkare. Vi bedömer också på vilket sätt man måste fortsätta att undersöka preparaten. Det vill säga vilka frågor vi kan söka svar på genom att göra en immunfärgning, PCR eller någon annan utredning. Titta här till exempel, säger han och pekar entusiastiskt i mikroskopet.

– Här ser man att det är glest mellan cellkärnorna, vilket i just det här fallet innebär att det nog inte är en elakartad förändring och därför inte är akut. Men självklart måste vi ändå göra ytterligare undersökningar, säger han och kryssar i ett antal rutor på olikfärgade papper som ligger ihop med remissen.

De remisser som har röd flagga är det extra bråttom med, berättar Abiel Orrego.

– Då måste ett svar komma till be-

handlande läkare samma dag eller senast på förmiddagen dagen efter.

KOORDINATOR FÖR NÄTVERK

Tillbaka igen på andra sidan den glasade gången, i Cancercentrum-huset, fortsätter Monica Nistér att tala om den självskrivna koppling som finns mellan onkologi, patologi, och även kirurgi. Själv började hon sin bana som klinisk patolog och cytolog vid Akademiska sjukhuset i Uppsala men kom tidigt in på tumörbiologisk forskning. I dag har hon sitt labb fem trappor upp i CCK-huset, där hon med hjälp av stamcellsbiologiska modeller försöker förstå hur cancer fungerar, främst inom CNS – hjärnan och andra delar av centrala nervsystemet.

– Det finns en hierarki av celler i olika cancertumörer. Vissa celler är resi-

stenta mot cytostatika och strålning och det finns rapporter i litteraturen som tyder på att de motståndskraftiga cellerna också kan ha stamcellsegenskaper. Vi försöker ta reda på vad som karaktäriserar de stamcellslika cancercellerna och hur man hämmar dem.

Monica Nistér mottog i våras två anslag från Barncancerfonden, varav ett för att starta forskningsprojekt i just detta ämne: hur bromsar man cancercellernas framfart hos barn med cancer.

– Jag är koordinatör för ett nätverksprojekt där mitt labb, flera stamcellsforskare vid KI, läkare vid Astrid Lindgrens barnsjukhus samt två grupper i Lund och två i Uppsala arbetar tillsammans. Målet är att kunna diagnostisera de speciella mål-molekylerna som står för cancerstamcellernas förmåga att förnya sig själva och ”behålla hela tumören vid liv”.

... kliniken i fokus

Mehran Ghaderi arbetar tillsammans med sina kolleger med tekniken PCR (polymerase chain reaction), en kedjereaktion med hjälp av enzymet polymeras. En molekylärbiologisk metod som används för att subgruppera tumörer.

– Här tittar vi på cellernas DNA och RNA. Genom att kvantifiera mutationer – genom att i PCR-maskinen tillverka miljontals kopior av en gensekvens – kan vi få information om det enskilda fallet. Varje tumör har en egen genetisk profil, därför är cancer inte en sjukdom utan flera. Utifrån PCR-resultatet kan man designa behandlingen på ett optimalt sätt. Det handlar om målriktad terapi, att hitta rätt patienter till rätt behandling.

I immunlabbet ägnar man sig åt antikroppsfärgning, för att man kunna ställa diagnos. I stället för att använda vanlig kemisk färg färgar man in preparaten med monoklonala antikroppar. Om man gör ett utstryk med blod exempelvis, kan man se de olika lymfocyterna i blodet: T- och B- och så vidare. Och man kan se mognaden på lymfocyterna. Semra Öz, biomedicinsk analytiker, på bilden.



– Tanken är att barnens tumörer har defekter i signalvägar som annars styr den normala vävnadsutvecklingen och därför kan det vara framgångsrikt att rikta in sig på de signalmekanismer som är centrala inom stamcellsbiologin i dag.

En annan dröm som Monica Nistér när är att få den traditionella patologin att närma sig den molekylära disciplinen i ännu större utsträckning. Vi gör redan analyser av till exempel K-ras, /HER2, c-kit som underlag för klinisk behandling. Det är viktigt att just patologerna kan göra sådana analyser, och i mikroskopet välja precis vilka delar som ska testas – så att svaret på analysen blir relevant.

– I framtiden måste rutinpatologin i större utsträckning innefatta de nya molekylära diagnosverktygen.

För att komma dithän finns fler saker på Monicas önskelista: fler patologer, såväl kliniker som forskare, så att fler forskningsprojekt kan bli möjliga. Men också en fortsatt satsning på "gränsöverskridande" verksamhet.

– Även om vi kommit en bra bit på väg här på KS måste man samorganisera patologi, onkologi och kirurgi ännu effektivare, i alla fall om vi ska kunna leva upp till visionen om individualiserad cancerbehandling. Det finns redan flera nätverk inom Karolinska institutet när det gäller olika cancerformer, men det stora problemet för många kliniker

är att få tid för samarbete, säger Monica Nistér.

FINNS UTMANINGAR KVAR

Det är spartider. I landet, i Stockholms läns landsting och på Karolinska universitetssjukhuset.

– Som alltid, tillägger Monica Nistér med en suck.

Underförstått: Hur bygger man upp någonting när resurserna minskar? Hur sparar man sig in i framtiden? Det är inga enkla frågor.

Men för att hålla blicken kvar vid de stora möjligheterna finns många frågor att hantera inom de närmaste åren för att ytterligare förbättra och förändra arbetet inom det patologiska fältet. Man

Elisabet Björklund, biomedicinsk analytiker och doktor i medicinsk vetenskap, arbetar med flödescytometri. Genom att studera celler i suspension kan man upptäcka eventuell kvarvarande sjukdom, MRD (minimal residual disease), vid leukemier och lymfom i benmärg och blod.

- Vi kan skanna över en miljoner celler, att jämföra med de 200–300 stycken som går att se i mikroskop. Vi kan upptäcka en enda cell på 10 000 celler. Utifrån den information vi får fram här kan behandlande läkare fatta beslut om vilken adjuvant behandling som ska sättas in.



... kliniken i fokus

På Karolinskas punktionsmottagning arbetar patologen och cytologen Georg Jaremko.

– Det här är en öppen mottagning. Hit kommer patienter med remiss i handen. Det handlar om ytliga och djupa knölar. Här får jag möta patienter, vilket inte hör till vanligheterna för oss patologer. Det är en klar fördel att det är samma person som möter patienten, får höra om "oron", undersöker knölen, tar provet och sedan direkt gör den första mikroskopiska analysen. Cytologisk provtagning är en "snabb" metod. Redan efter provtagning kan patologen/cytologen göra en första analys i mikroskop. Visar det sig att knölen kan vara en tumör görs vidare undersökningar.

Mellan 20 och 30 procent av all bröstcancer uppvisar ett överuttryck av tillväxtfaktorn HER2/neu i tumör-cellerna. HER2-proteinet sitter i cellmembranet och har betydelse för celltillväxt och differentiering. Ann Ohlsson, biomedicinsk analytiker, arbetar med dessa analyser av tumörcellernas genkopior med hjälp av tekniken FISH (fluorescence in situ hybridisering).



– Närheten mellan klinik och forskning här på KS har lett till att vi har fått ny kunskap om mekanismerna bakom cancer. I dag arbetar vi bland annat med olika tekniker som ger oss möjligheten att göra analyser av DNA, RNA och protein. Men för att kunna använda de molekylära diagnosmetoderna i fler fall, alltså att inkludera de nya metoderna i rutinpatologin, måste tillgången på "färska" material öka, säger Monica Nistér, professor i patologi vid institutionen för onkologi-patologi på Karolinska institutet och överläkare och tf verksamhetschef vid klinisk patologi/cytologi, Karolinska universitetetslaboratoriet.

Neuropatologen Abiel Orrego är mycket positiv till den multidisciplinära arbetsmodell som finns på Karolinska när det gäller cancerpatienter, där olika specialister arbetar tillsammans i grupp. – Att arbeta i "ronder" är en fantastisk modell, våra kunskaper kompletterar varandra. Genom dessa möten får vi fram så mycket information som vi inte hade fått fram om vi suttit var och en på sitt håll.



måste helt enkelt fortsätta att spinna på den tråd som Zetterberg och Einhorn började på.

– Det är nära mellan klinik och labb, mellan patologi och onkologi här på KS – ja. Men vi har utmaningar kvar. Det är extremt viktigt att få tillgång till färska vävnadsmaterial för att kunna använda de molekylära diagnosmetoderna i fler fall och för att använda överblivet vävnadsmaterial till att analysera avvikande funktioner hos cancerceller inom olika forskningsprojekt. Det går inte att ge en rättvisande bild genom att bara studera cancercellers funktion i etablerade cellinjer och i mussystem.

I dagsläget används fortfarande fixerade (formalinbehandlade) vävnadsmaterial till största del i arbetet på Patologen. Från formalin till paraffin och därefter analys.

Men färskt material används rutinmässigt för fryssnittsdiagnostik – att ge en histopatologisk diagnos medan patienten ligger nedsövd på operationsbordet, och vägleda kirurgen hur operationen ska fortsättas. Från det att vävnadsmaterialet tagits fram vid operation har man en halvtimme på sig att välja ut representativa delar, göra fryssnitt, färga in dem, titta i mikroskop och ringa upp den som opererar för att ge en diagnos.

– För att öka mängden färska preparat krävs resurser. Det kostar att hantera ytterligare färskt material som en del i olika forskningsprojekt, och det är en organisatoriskt svår fråga. Det måste finnas en stödfunktion mellan op och labb.

– Vi har redan visst stöd för detta från sjukhusets avdelning för forskning, utveckling och utbildning, men inte alls

tillräckligt. Vi har nyligen föreslagit en utökad sådan roll inom ramen för Karolinskas infrastruktursatsning men väntar fortfarande på besked om hur förslaget prioriteras.

När det gäller framtiden har Monica Nistér – trots allt – en positiv syn på den fortsatta utvecklingen av patologi som specialitet. Redan i dag finns starka indikationer på att de tidigare imageproblemen verkar vara över.

– I dag upptäcker allt fler unga läkare att patologin är ett nyckelområde. Vi får allt fler sökande till våra tjänster. Jag tror helt enkelt att den nya generationen medicinare har förstått att patologi är en specialitet som verkligen har framtiden för sig.

TEXT: CHARLOTTE SCHRÖDER



FOTO: JEANETTE HÄGGLUND



... kongressreferat



ECCO/ESMO Berlin 20-23 september 2009

ONKOLOGISJUKSKÖTERS KOR SNART ETT BRISTYRKE

Den gemensamma ECCO/ESMO-konferensen i Berlin samlade 15 000 deltagare från hela Europa. **Lilian Smedberg**, onkologisjuksköterska, Radiumhemmet, Karolinska universitetssjukhuset i Solna, var en av de svenska deltagarna. Här delger hon Onkologi i Sveriges läsare sina intryck av främst sjuksköterske- och sarkomföreläsningarna. Onkologisjuksköterskor behövs och kommer att bli ett bristyrke, är en av slutsatserna från konferensen.

I år delade de båda organisationerna ECCO (European cancer organisation) och ESMO (European society for medical oncology) på värdskapet för den multidisciplinära ECCO-konferensen som arrangerats vartannat år sedan 1983. Konferensen är den enda i Europa som täcker hela cancerområdet, från grundforskning till förebyggande, behandling och vård för alla typer av cancer.

Genom sammanslagningen av de båda konferenserna hade 15 000 deltagare samlats på International Congress Centrum i Berlin. Att få möjlighet att delta på en kongress i den här storleksordningen, som bara handlar om cancer, kändes stort. Detta var min första ECCO/ESMO-kongress och den var en inspiration och tankeväckare till nya arbetsområden, men märkligt nog var utbudet av specifika omvårdnadsföreläsningar mindre än på de nationella kongresserna som anordnas av "Sjuksköterskor i cancervård".

DEN SAMLADE SYMTOMBILDEN

- Första kongressdagen inleddes med föreläsningar om kluster av symtom som

inleddes av **Christine Miaskowski**, University of California, San Francisco, USA. Tidigare har man fokuserat på ett symtom men man har insett att vissa symtom ger en synergieffekt. En patient som har smärtor i skelettet får exempelvis svårt att sova, vilket ger trötthet, sämre minne och eventuellt depression. Fokus för behandlingen har då varit på smärtorna, medan man inte behandlat sömnproblemen.

- **Lena Sharp**, chefssjuksköterska, strålbehandlingsavdelningen, Karolinska universitetssjukhuset och ordförande i "Sjuksköterskor i Cancervård", förläste om sjuksköterskornas roll på en strålbehandlingsavdelning vilket omfattar allt från tekniska uppgifter, psykosocial support, information och utbildning till hudvård, munvård, nutrition, smärtlindring, rökavvänjning och fysisk support.

En reflektion man kan göra över denna uppräkningslista är att arbetsuppgifterna är desamma för de flesta onkologisjuksköterskor, om man bortser från den tekniska delen det vill säga strålbehandlingen. På en vårdavdelning eller mottagning har sjuksköterskorna behand-

lande och vårdande uppgifter men skall också samordna patientens behandlingar och ge rådgivning vid till exempel cytostatika- och antihormonella behandlingar.

- Under den sista dagen fanns fertilitet och infertilitet på programmet. **Leslie R Schover**, MD Anderson Cancer Center, Houston, USA, inledde med en föreläsning om problemen med infertilitet och cancer. För män är det enkelt att spara och frysa in spermier, men dessvärre ofta svårt att producera livskraftiga spermier på befallning och kvaliteten är ofta sämre på grund av sjukdomen. Unga män kan också ha problem då föräldrarna följer med till den andrologiska kliniken och det kan kännas pinsamt att masturbera i en sjukhusmiljö även om den är försedd med hjälpmedel som porrtidningar o dyl.

I USA kostar det dessutom pengar att förvara spermier vilket kan medföra att mindre bemedlade människor inte har råd. I Europa och Japan ingår det i den allmänna sjukvårdens uppgifter. Det kan också finnas kulturella hinder för att masturbera, vilket bör beaktas för patienter med annan kulturell bakgrund.

Problemen för kvinnor att behålla fertiliteten är avsevärt större än för männen. Hormonbehandling och att spara ägg är inget större problem förutsatt att kvinnan är frisk och inte i behov av snabbt insatt cytostatikabehandling. I Sverige görs ibland en ovarieresektion där en bit av ena ovariet opereras ut och fryses och när kvinnan senare önskar



Leslie R Schover, I White, W Gianotten och Sarah Faithful nedan.



barn sätter man in den tidigare frysta biten i ovariet igen och hoppas att det ska stimuleras till att producera ägg. Denna behandling befinner sig än så länge på forskningsstadiet, några barn har dock kommit till världen med hjälp av metoden.

I USA tillåter man donation av spermier, ägg och befruktade ägg och surrogatmoderskap, samma gäller i Sverige förutom surrogatmoderskap.

Många tror att adoption är ett enklare alternativ vilket inte stämmer för cancersjuka, då de flesta länder kräver att de blivande föräldrarna är friska. Patientens onkolog måste då intyga att patienten förväntas ha en lång överlevnad, vilket är svårt att lova även för "friska" människor

För att minska risken för infertilitet av den onkologiska behandlingen kan kvinnan få en mer fertilitetssparande behandling, till exempel en mindre toxisk

kemoterapi vilket är tveksamt då överlevnad måste ses som det primära för behandlande läkare, men för vissa kvinnor kan möjligheten att kunna få barn vara viktigare. Detta är ett viktigt etiskt spörsmål.

PRATA SEX MED PATIENTEN

- Dagen fortsatte med onkosexologi. I White, Middlesex University, Storbritannien, håller på med en studie om hur vårdpersonal ska lära sig att diskutera sex med patienten och en eventuell partner, denna studie är ännu inte klar men blir spännande att ta del av.

- W Gianotten, sexterapeut från Huizen i Nederländerna, har utbildat och tränat vårdpersonal i att prata om sex med sina patienter. Han hävdar att ett regelbundet sexliv är viktigt och att regelbundenheten bör vara oftare än en gång per år vid jul.

Han har använt rollspel som en metod för träning. Han avslutade med att provocerande yttra att vårdpersonal som inte talar sex med sina patienter själv har ett dåligt sexliv. Ytterst lite talades om intimitet och att alla patienter kanske inte har någon lust för sex utan hellre önskar närhet.

- Kongressen avslutades av Sarah Faithful som är ordförande i EONS, den europeiska cancersjuksköterskeorganisationen. Hon sammanfattade att läget för specialistutbildade sjuksköterskor

i onkologi är besvärligt. Många onkologisjuksköterskor går i pension samtidigt som andelen kroniskt cancersjuka ökar i takt med en åldrande befolkning.

Detta ger ett ökat behov av erfarna och vidareutbildade sjuksköterskor som har kunskap om nya och gamla behandlingar. De nya målriktade medicinerna kräver nya kunskaper och mer omvårdnadsforskning kan locka nya sjuksköterskor.

Men det är svårt att rekrytera unga sjuksköterskor och där har högskolorna mycket att göra. Yrket har låg status, lönen är inte så lockande för unga i dag och karriärmöjligheterna kan uppfattas som begränsade. En studie i Belgien har visat att de flesta onkologisjuksköterskor är stolta över sitt arbete men de skulle inte rekommendera det för sina barn.

Arbetet anses stressigt och inte värderat efter de arbetsuppgifter som ska genomföras. Framtidens vårdekonomi får betecknas som besvärlig då mediciner blir dyrare liksom undersökningsmetoder etc.

Faktum kvarstår dock att specialistutbildade onkologisjuksköterskor behövs och det är då inte lite som krävs med tanke på vad Lena Sharp tog upp. Ska vi dessutom förväntas ha ett bra sexliv för att kunna prata sex med patienterna blir det inte lätt att locka ungdomar till framtidens onkologisjuksköterskor.



multiferon[®]

multi subtyp leukocyt interferon-alfa

Multiferon spelar på flera strängar



MULTIFERON[®] innehåller 6 subtyper¹

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

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

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

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

Godkända indikationer¹:

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

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



SWEDISH ORPHAN INTERNATIONAL
Drottninggatan 98, 111 60 Stockholm
Tel: 08-412 98 00, www.swedishorphan.com

Multiferon[®] (L03A B01), Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 3 milj. IE. RX, F; Multiferon[®], Injektionsvätska, lösning 6 mil IE/ml, RX, EF. Senaste översynen av SPC 2009-04-07. För mer fullständig information om priser och förpackningsstorlekar se www.FASS.se.

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

Cirka 600 forskare samlades i oktober på ett internationellt AACR-sponsrat möte i Versailles för att diskutera tumörbiologi. Temat för mötet var tumörers mikromiljö, en gren av tumörbiologi som inom de närmaste åren sannolikt kommer att ha utvecklats till diagnostiska och prognostiska markörer. Nya behandlingar som verkar genom att blockera de tumörstimulerande effekterna av ickemaligna celler i solida tumörer är också på väg. Professor **Arne Östman** och PhD **Janna Paulsson** från Cancer Centrum Karolinska, Solna sammanfattar mötet.

Det är nu väletablerat att tumörväxt innefattar ett intensivt samspel mellan de maligna cellerna och andra celltyper. I kliniskt sammanhang har detta redan kommit till uttryck genom antiangiogen behandling där målcellerna är endotelceller i tumörkärnen. Utöver kärl innehåller tumörstromat också andra icke-maligna celltyper, till exempel inflammatoriska celler, immunceller och fibroblaster. Även proteiner i extracellulärmatris (ECM) samverkar med tumörceller.



**TUMÖRER – MER
ÄN MALIGNA CELLER
OCH KÄRL**

Ett antal huvudtrender har dominerat studierna av tumörmikromiljön de senaste åren. För det första har ett antal nya stromaproducerade tumörstimulerande proteiner identifierats – många av dessa tillhör familjen kemokiner – som nu växer fram som attraktiva målproteiner för nya läkemedel. Vidare har en serie studier kunnat identifiera nya oberoende stromauttryckta prognostiska och predikativa markörer.

Slutligen finns tidiga studier som visar att tumörers mikromiljö inte enbart bestämmer primärtumörers växt, utan också ingår som en viktig komponent när det gäller att bestämma andra tumöregenskaper som drogkänslighet och förmåga att metastasera.

MIKROMILJÖ OCH TUMÖRINITIERING

Många föredrag drev idén att mikromiljön i normalvävnad fungerar som ett skydd mot tumörväxt, och att tumörinitiering följaktligen kräver en "omskolning" av stromaceller och en omvandling av extracellulär matrix (ECM) för att tumörväxt ska kunna uppstå.

• **Valerie M. Weaver** från University of California, San Francisco, höll en mycket uppmärksam föreläsning som poängterade de mekaniska egenskaperna hos ECM. Tumör-ECM kännetecknas av en större stelhet än normalt

ECM. En serie experiment visade hur "stelhet" i ECM ledde till mer tumörlika egenskaper hos celler. Den underliggande biokemin är ännu inte helt utredd men ökad korslänkning av kollagen, orsakad av lysyloxidas (LOX), föreslogs som en av de underliggande mekanismerna (figur 1).

Weaver introducerade också en ny term – *durotaxis* – för den typ av integrinberoende cellrörlighet och invasion som drivs av förändrad elasticitet. Under frågestunden diskuterades också ett eventuellt samband mellan denna typ av ECM-förändringar och mammografisk täthet, vilket skulle kunna koppla dessa nya fynd till de många studierna som visat samband mellan mammografisk täthet och bröstcancerrisk.

• Angående bröstcancers mikromiljö presenterade även **Charlotta Dabrosin**, Linköpings universitet, studier som antydde antiangiogena effekter av tamoxifen som innefattade en uppreglering av en kroppsegen hämmare av IL-1Ra.

• Betydelsen av makrofager, fibroblaster och neutrofiler för tumörkontroll diskuterades flitigt på mötet. Dessa celltyper framträdde samtliga i Dr Jekyll- och Mr Hyde-dräkt, som antingen tumörhämmande eller tumörstimulerande. Flera av diskussionerna utmynnade i samstämmighet om att en bättre klas-

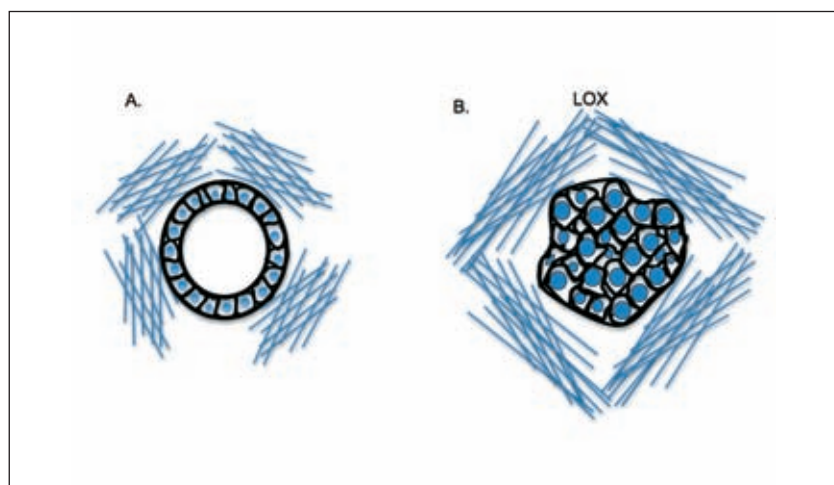
sificering av undergrupper av dessa celltyper behövs för att resultaten ska bli riktigt skarpa. **Jeffrey W. Pollard**, från Albert Einstein College of Medicine, New York, beskrev i en översiktsföreläsning olika typer av makrofager. Därutöver gav **David Barron**, Baylor College of Medicine, Houston, Texas, **Charlotte Anderberg** och **Akira Saito**, båda Karolinska Institutet, Stockholm, exempel på fibroblasttyper med olika egenskaper.

EN NY MODELL FÖR METASTASERING

• **David Lyden**, Cornell University, New York, diskuterade en modell för metastasering som hans grupp ursprungligen introducerade i en mycket uppmärksam artikel publicerad i Nature 2005. I korthet består modellen av att metastaseringsförmågan hos tumörer bestäms av deras förmåga att producera fjärrverkande proteiner som modifierar olika organ på ett sådant sätt att en mikromiljö bildas som tillåter etablering av metastaser.

Bland de mer spektakulära fynden fanns försök som visade att en viss tumörcelltyp (LLC-celler) som normalt huvudsakligen bildar lungmetastaser kunde etablera till exempel mjältmetastaser om värdjuret tidigare injicerats med proteiner producerade av en cellinje som

MEKANISKA EGENSKAPER HOS ECM PÅVERKAR CELLERS FENOTYP



Figur 1. (A) När bröstepitelceller hålls i cellodling under betingelser som hämmar normal stelhet i extracellulär matrix bildas körtelliknande strukturer uppbyggda av polariserade celler. (B) Om celler däremot odlas på ett matrix med minskad elasticitet och ökad stelhet förlorar de sin förmåga att bygga körtelliknande strukturer och antar egenskaper typiska för premaligna celler, inklusive förlust av polarisering och förändringar i cell-cell-kontakter.

"Det känns motiverat att tro att flera nya anti-stromala terapier kommer att vara på plats inom några år."

**EMEND ingår från och med
19 december 2008
i läkemedelsförmånerna**

**För patienter med högemetogen
cisplatinbaserad cytostatikabehandling eller
medelemetogen cytostatikabehandling**

EMEND[®]
(aprepitant, MSD)

Den Första och Enda Neurokinin-1 (NK1) Receptor Antagonisten

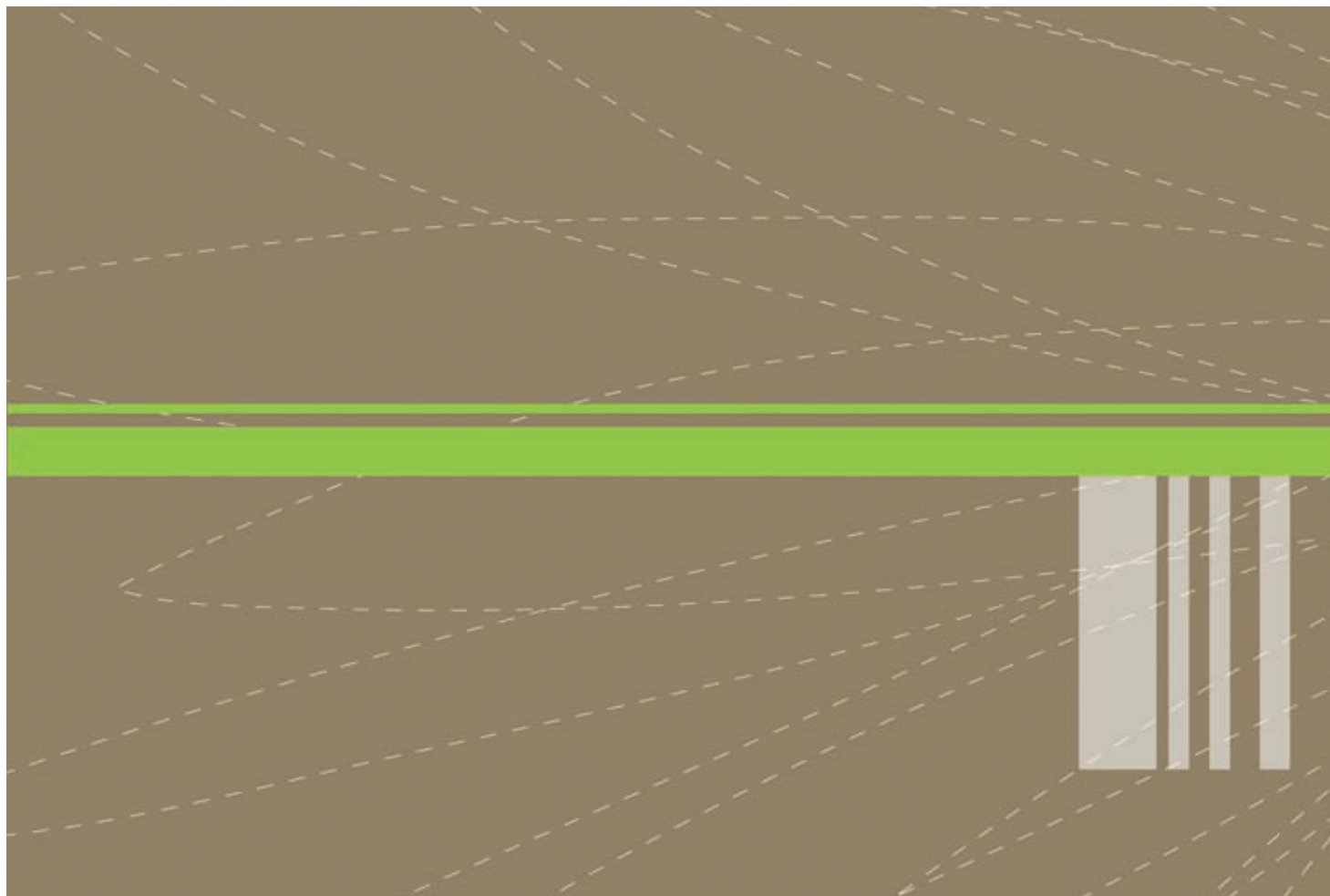
Förebygger akut och fördröjt cytostatikainducerat illamående och kräkningar
EMEND ges som en del av kombinationsterapi*
1 gång dagligen i 3 dagar

FÖRSKRIV EMEND DAG 1, CYKEL 1

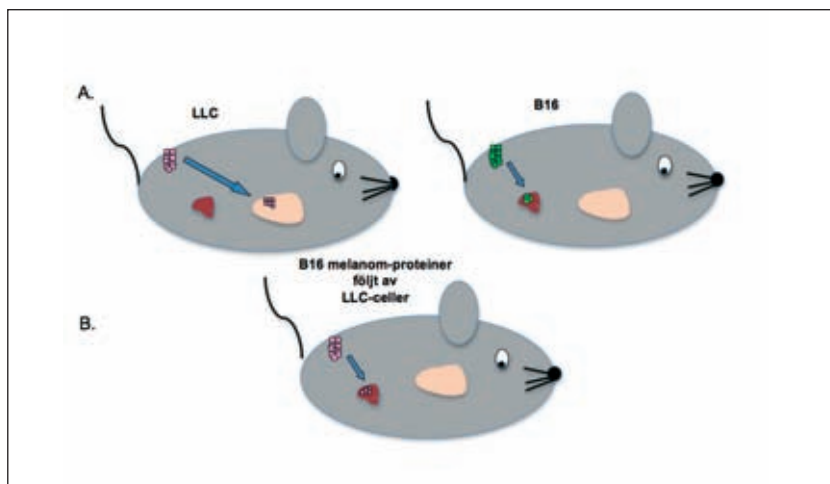
*Inkluderande en kortikosteroid och en 5HT3-antagonist

EMEND (aprepitant) Antiemetikum efter kemoterapi – substans P-antagonist (Rx; F; SPC 2008-11-11) hård kapsel 80 mg, 125 mg, 80 mg + 125 mg. Indikationer: Profylax mot tidigt och sent illamående och kräkningar vid högemetogen cisplatinbaserad cytostatikabehandling vid cancer hos vuxna. Profylax mot illamående och kräkningar i samband med måttligt emetogen cytostatikabehandling vid cancer hos vuxna. EMEND ges som en del av kombinationsterapi. Kontraindikationer: Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot ingående hjälpämnen. EMEND skall ej administreras samtidigt med pimozid, terfenadin, astemizol eller cisaprid. Aprepitants hämning av cytokrom P450 isoenzym 3A4 (CYP 3A4) kan resultera i förhöjda plasmakoncentrationer av dessa läkemedel, vilket eventuellt kan orsaka livshotande reaktioner. Graviditet och Amning: (B:2 och IVa) EMEND skall användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt. De potentiella effekterna på reproduktion av förändringar av neurokininregleringen är okänd. Det är ej känt om aprepitant utsöndras i modersmjölken hos människor. Amning rekommenderas därför inte under behandling med EMEND. Vid förskrivning och för aktuell information om villkor i förmånssystemet, förpackningar och priser se www.fass.se.

EMEND är ett registrerat varumärke av Merck & Co., Inc. Whitehouse station, NJ, USA. MSD, Box 7125, 192 07 SOLLENTUNA.



METASTASERINGSMÖNSTER AV EXPERIMENTELLA TUMÖRER

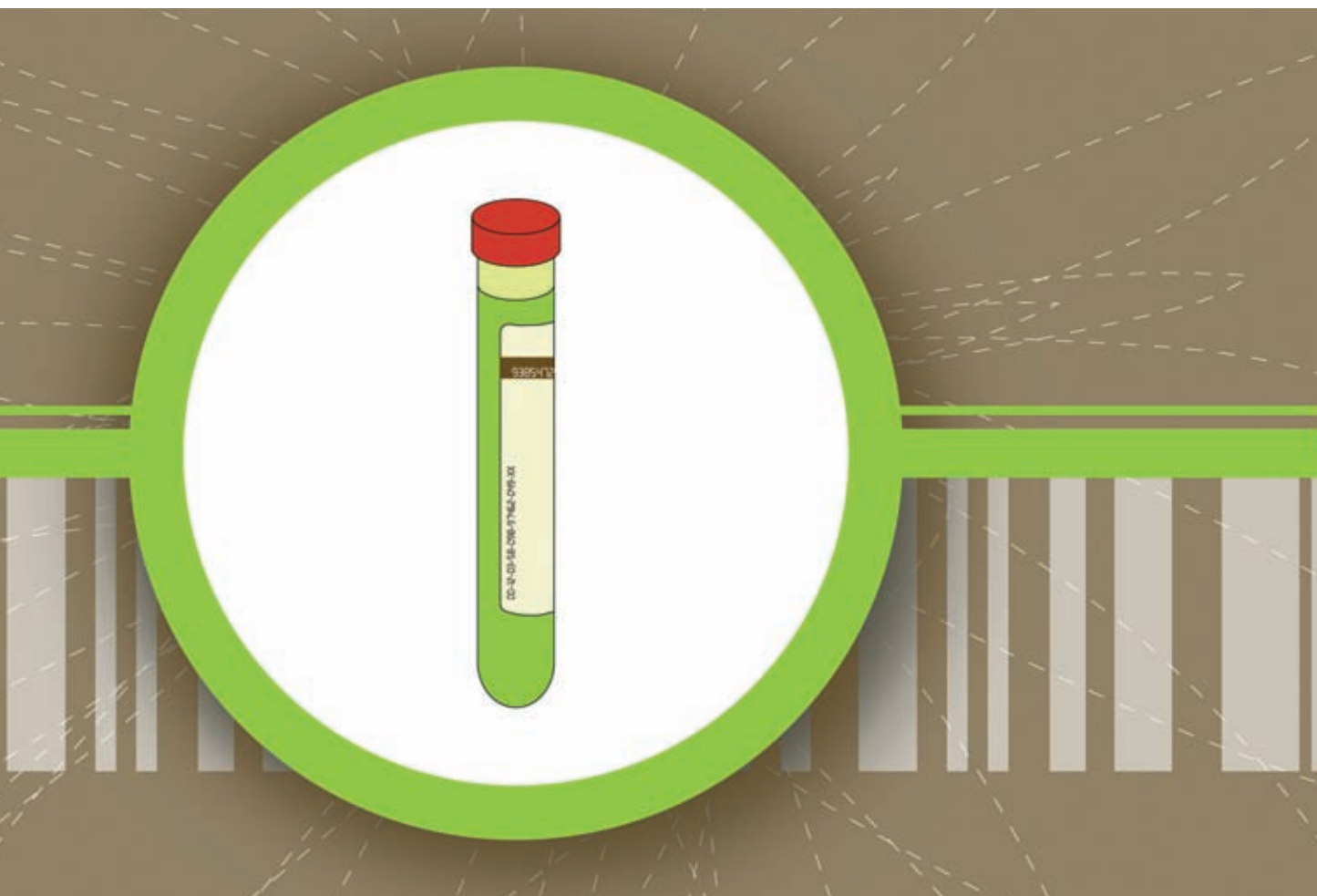


*”Ett antal nya stroma-
producerade tumör-
stimulerande proteiner
växer nu fram som
attraktiva målproteiner
för nya läkemedel.”*

Figur 2. Systemiskt verkande proteiner, producerade av primärtumören, bestämmer metastaseringsmönster av experimentella tumörer.

(A) Två experimentella tumörmodeller (LLC och B16) uppvisar distinkta metastaseringsmönster; LLC metastaserar till lunga och B16 till exempel till mjälte.

(B) Om djur förbehandlas med B16-producerade proteiner, och sedan injiceras med LLC-celler, bildas dessa metastaser enligt B16-mönster. Fynden har tolkats som att olika tumörproducerade proteiner verkar på systemisk nivå genom att ”förbereda” olika värdorgan för metastasering genom att bilda en ”premetastatisk nisch”.



bildar mjältmetastaser (figur 2). Modellen styrktes även av fynd som visade att denna "premetastatiska nisch" fanns etablerad innan de maligna cellerna anlände.

Etablerandet av denna nisch innefattar också aktivering av benmärgslokaliserade progenitorceller. Denna modell har vida implikationer. Till exempel kan metastasering möjligtvis förhindras genom blockering av de tumörproducerade proteiner som initierar bildandet av den "premetastatiska nischen". Många studier är nu på gång som försöker upprepa dessa fynd och även söka stöd i kliniskt material för modellen.

- Samstämmighet råder nu om att läkemedelskänslighet hos tumörer bestäms både av tumörernas genetiska egenskaper och av egenskaper i mikromiljön, som kan påverka både distribution av läkemedel och den direkta känsligheten hos de maligna målcellerna.

När det gäller distribution av läkemedel publicerades i somras ett uppmärksammat arbete i Science från D A

Tuvesons grupp på Cancer Research UK, Cambridge, Storbritannien, som visade att modulering av tumörstroma ökade upptaget av gemcitabin i en pankreas-cancermodell. I den studien uppnåddes det ökade gemcitabinupptaget med hjälp av blockering av en tillväxtfaktor – sonic hedgehog – som kontrollerar bland annat tumörfibroblaster.

- Vid detta möte presenterades också flera studier som visade att stromaceller kan minska tumörers känslighet för läkemedel eller strålning. **Ann-Charlotte Johansson**, Universitetssjukhuset i Linköping, visade försök som gav belägg för att tumörfibroblaster från huvud-hals-cancer kan påverka de maligna cellernas känslighet för cetuximab. Med hjälp av liknande försök redovisades också att leukemicellers känslighet för olika cytostatika kunde påverkas av samodlade stromaceller (**Steven Mittelman**, University of Southern California, Los Angeles.).

Naturliga fortsättningar på dessa preliminära studier är att identifiera de parakrina signaler som överför resistens. Vidare ter det sig angeläget att söka stöd för fynden genom att undersöka den responsprediktativa betydelsen av proteiner uttryckta i tumörstroma genom analyser av human tumörvävnad.

STROMARIKTADE BEHANDLINGAR

Det är sedan länge känt att tumörceller i stor utsträckning använder sig av anaerob glykolys som bland annat orsakas av den hypoxiska tumörmiljön. Denna egenskap hos tumörer utnyttjas redan i diagnostiska sammanhang och är grunden för ¹⁸FDG-baserad PET-detektion av tumörer. Flera olika behandlingsstrategier prövas nu för att kunna exploatera detta särdrag i tumörmetabolismen.

- **Jacques Pouyssegur** University of Nice, Frankrike, beskrev försök med strategier som riktade in sig på de pH-kontrollerande system som är nödvändiga för att förhindra den laktatberoende för-

surning som orsakas av glykolytiska tumörceller. Blockeringen av olika proteiner inblandade i pH-kontroll – CAIX, MTC1, MTC4 – visade lovande effekter i djurmodeller.

- En annan hypoxirelaterad experimentell behandling redovisades av **Amato Giaccia**, Stanford University, Storbritannien. Dessa försök riktade in sig på prolylhydroxylaser (PHDs). Dessa proteiner är syresensorer och fungerar därför som viktiga komponenter i cellers anpassning till hypoxi. När PHDs känner av hypoxin leder detta till att transkriptionsfaktorn HIF1- α stabiliseras och aktiverar ett stort program av gener som anpassar celler till att klara hypoxi. Flera olika PHD-hämmare är nu under utveckling. De nya försöken från Giaccia visade att PHD-hämmare även har anti-tumoral effekt som är oberoende av HIF1- α . Mer om denna klass av nya cancerläkemedels kandidater är säkert att vänta.

- CXCL12 är en medlem av cytokin-familjen som i många sammanhang föreslagits bidra till att tumör- och leukemiceller söker sig till benmärg. Denna kemotaktiska effekt sker genom bindning till en receptor, CXCR4, som uttrycks på de maligna cellerna. **Michael Andreeff**, MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas, visade att en hämmare av CXCL12 dramatiskt minskade leukemicellers "flykt" till en skyddande benmärg och i stället ledde till att en större andel av leukemicellerna återfanns i cir-

kulationen. Detta kunde sedan terapeutiskt utnyttjas eftersom de cirkulerande leukemicellerna uppvisade en mycket större känslighet för cytostatika och tyrosinkinashämmare än de celler som befann sig i benmärgsmiljön. Studier med CXCR4 hämmare är att vänta i kliniska sammanhang.

KOPPLINGEN INFLAMMATION-CANCER

Det är sedan länge känt att immun- och tumörceller kommunicerar. I många tumörtyper är inflammation en etablerad riskfaktor.

- **Frances Balkwill**, Institute of Cancer, Barts, Storbritannien, pratade om de inflammatoriska cytokinerna TNF α och IL-6 och deras roll i cancer. För dessa studier användes bland annat möss där man inaktiverat TNF α , som visade resistens mot experimentellt inducerad hudcancer. Vidare redovisade hon tidiga resultat från fas I- och fas II-studier som röjt lovande effekter efter blockering av TNF α eller IL-6 i avancerad njurcancer och ovariecancer. **Lisa Coussens**, University of California, San Francisco, redovisade också ambitiösa musmodellsförsök som gav starka belägg för att även neutrofiler och mastceller kan bidra till att skapa en tumörstimulerande mikromiljö. Kopplingen mellan inflammation och cancer diskuterades också av **Samuel Lundin**, Göteborgs Universitet.

- De flesta studier av tumörstroma har fokuserat på fibroblaster, immuncel-

ler och celler som bygger upp tumörkärnen. På detta möte diskuterades även adipocyter. **Catherine Muller**, Université de Toulouse, Frankrike, berättade om samarbetet mellan bröstcancerceller och adipocyter som leder till mer aggressiva tumörer. Man har sett att adipocyter i bröstvävnad ändrar fenotyp till en mer aktiv form genom att nedreglera adipocytmarkörer och i stället öka produktionen av proinflammatoriska proteiner som IL-6 och ECM-nedbrytande och prometastatiska proteaser som MMP-11. Dessa fynd kommer sannolikt att leda till mer studier som eventuellt kan koppla dessa observationer till tidigare etablerade samband mellan fetma och bröstcancer.

FRAMÅT OCH VIDARE

Vid mötets slut var sannolikt de flesta rätt tagna av den mängd olika interaktioner som präglar en sammansatt tumör. Enkla och allmänna lösningar kan tyckas avlägsna. Icke desto mindre känns det motiverat att tro att flera nya anti-stromala terapier kommer att vara på plats inom några år.

På något längre sikt skymtar möjligheten att utnyttja det aktiverade tumörstromat som en källa för markörer att brukas för tidig tumördetektion. I ett ännu längre perspektiv kommer kanske de allra största nyttoeffekterna att plockas hem när de tumörbiologiska insikterna kan omvandlas till preventiva strategier.

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



JANNA PAULSSON, PHD, CANCER CENTRUM KAROLINSKA, INSTITUTIONEN FÖR ONKOLOGI-PATOLOGI, KAROLINSKA INSTITUTET, SOLNA, JANNA.PAULSSON@KI.SE



Startdos
100 mg
En gång om dagen

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

I was
resistant or intolerant

I am

starting with **SPRYCEL®**
100 mg once daily

Jämfört med tidigare dos (2x70 mg
per dag) erbjuder Sprycel 100 mg
en gång per dag:

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

SPRYCEL®
dasatinib

Sprycel® (dasatinib). Cytostatikum, proteinkinashämmare

Indikationer: Sprycel är indicerat för behandling av vuxna med kronisk myeloisk leukemi (KML) i kronisk fas, accelererad fas eller blastkris, med resistens eller intolerans mot tidigare behandling inklusive imatinib mesylat. Sprycel är också indicerat för behandling av vuxna med Philadelphiakromosom-positiv (Ph+) akut lymfatisk leukemi (ALL) och lymfoid blastisk KML med resistens eller intolerans mot tidigare behandling. Varningar/försiktighet: Behandling ska inledas av läkare med erfarenhet av att diagnostisera och behandla patienter med leukemi. Dosminskning kan behövas i vissa fall av påverkan på blodbilden eller vid svår vätskeretention. Sprycel kan interagera med läkemedel som metaboliseras av CYP3A4.

Styrkor och förpackningar: 20 mg, 50 mg och 70 mg: 60 filmdragerade tabletter/förp. 100 mg: 30 filmdragerade tabletter/förp.

Ytterligare information: Sprycel är receptbelagt och förmånsberättigat. För fullständig information och pris, se www.fass.se

Texten är baserad på produktresumé: Bristol-Myers Squibb, Box 15200, 167 15 Bromma. Februari 2009. Tel. 08-704 71 00

¹ Sprycel produktresumé Feb 2009



Bristol-Myers Squibb

Tel 08 – 704 71 00 www.bms.se



Att blockera signalvägar på insidan ger hopp om livet på utsidan

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

Tyverb (lapatinib) R_x, EF

Indikation: Tyverb i kombination med capecitabin är indicerat för behandling av patienter med avancerad eller metastaserad bröstcancer, vars tumörer överuttrycker ErbB2 (HER2). Patienterna skall ha progredierat i sin sjukdom efter tidigare behandling som måste ha innehållit antracyklin, taxan och behandling med trastuzumab vid metastaserad sjukdom.
Dosering: 5 tabletter per dag kontinuerligt till progress.
Styrka och förpackning: 250mg per tablett, 70 tabletter per förpackning.
Texten är från produktresumén 090226.

För fullständig information om varningar, föreskrifter och aktuellt pris var god se:
www.fass.se

Referens:
Tyverb produktresumé, SPC 2008