

Onkologi i sverige.

den oberoende
tidningen för
svensk cancervård

**T-cellsreglerande
antikroppar förlänger
överlevnad**

**Nordic HER2
– State of the Art**

**Dödsmekanismer
för målriktade
läkemedel**

Fortbildningsdagarna i Hematologi

YOUR IDENTITYPPP

...Processing Identification:...

...STATUS:.....

...check spelling:.....

SITE REQUIREMENTS

INSTALLING CODE-READER

ADSL/VIDEO

STILL HAVING PROBLEMS??

Prolia®

en fullt human monoklonal antikropp för behandling av:

Osteoporos hos postmenopausala kvinnor som löper ökad risk för frakturer

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

eller

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

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

– en subkutan injektion var 6:e månad¹

1. Prolia produktresumé, www.fass.se

Prolia (denosumab) R, ATC-kod: M05BX04

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

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

Datum för översyn av produktresumén: maj 2010.



Tack Sverre, för många kloka tankar

I årets sista utgåva har vi en förändring i redaktionsrådet att berätta om. Sverre Sörensson lämnar redaktionsrådet då han har bestämt sig för att bli pensionär. Vi vill tacka honom för många kloka tankar inom lungcancerområdet och en mycket trevlig bekantskap alltsedan det allra första numret av tidningen. Vi önskar Sverre lycka till utanför sjukhusväggarna. Sverres plats intas av Mikael Johansson, överläkare Cancercentrum Onkologi, Norrlands universitetssjukhus. Vi hälsar Mikael hjärtligt välkommen och ser fram emot att jobba med honom framöver.

En annan nyhet som vi på förlaget tycker är rolig är att Onkologi i Sverige fått en syster: Neurologi i Sverige. NiS kommer till formen att vara lik OiS men ha ett innehåll som fokuserar på neurologiska sjukdomar och gå ut till alla läkare och sjuksköterskor som behandlar dessa patienter.

I detta nummer kan du läsa artiklar om AML- och KLL-forskning, T-cellsreglerande antikroppar, cancerstatistikdatabasen NORDCAN och ett referat från fortbildningsdagarna i hematologi, bland annat.

Om ni åker till SOF:s höstmöte i Göteborg kanske vi ses där.
Trevlig läsning!

Patrik Gustavsson
chefredaktör

redaktionsråd



Sören Lehmann
Överläkare
Hematologiskt Centrum
Karolinska Universitets-
sjukhuset, Huddinge



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



Pär Stattin
Överläkare, Professor
Urologiska kliniken
Norrlands Universitetssjukhus



Elisabet Lidbrink
Överläkare,
Radiumhemmet
Karolinska Universitets-
sjukhuset



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

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

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



Onkologi i Sverige är TS-kontrollerad
Upplaga 8400 exemplar

Fortsätt precis som vanligt.

Fast till en lägre kostnad.

Docetaxel Actavis



Docetaxel Actavis

Den 26:e november gick patentet för Taxotere ut i Sverige. Docetaxel Actavis finns som originalpreparatet i styrkan 20 mg/ml och är den enda produkt som är utbytbar mot originalet¹. Därför går bytet smidigt och risken för att fel uppstår blir mindre. Dessutom finns nu en förpackning med 140 mg/7 ml, som är speciellt framtagen för att passa de vanligaste doseringarna och för att minimera kassation vid beredningen. **Genom att byta till Docetaxel Actavis minskar du klinikkens kostnader avsevärt.**

1. Läkemedelsverkets utbytbarhetslista 2010-10-29.

Docetaxel Actavis (docetaxel) 20 mg/ml; Koncentrat för spädning till infusion; Injektionsflaska 1-, 4-, 7 ml; Rx; EF. Indikation: Docetaxel Actavis används vid behandling av bröstcancer, icke-småcellig-lungcancer, prostatacancer, magsäckscancer av adenocarcinomtyp samt huvud- och halscancer. För fullständig indikationstext, varningar och försiktighet samt biverkningar se FASS.se eller Produktresumé. Informationen baseras på produktresumé daterad 2010-09-10. För dosering och aktuella priser se www.fass.se.

Actavis AB

Nordenflychtvägen 74
SE-112 89 Stockholm

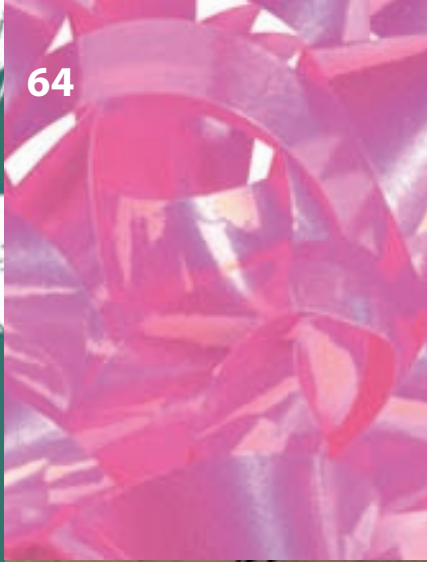
t (+46) 8 13 63 70
f (+46) 8 656 96 90

@ info@actavis.se
w www.actavis.se

 **actavis**
creating value in pharmaceuticals



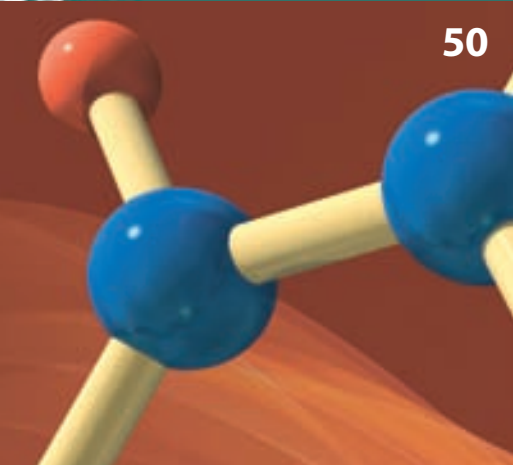
32



64



26



50



56



60

Hematologi

Dödsmekanismer för mål-
riktade läkemedel
kartlagda

14

Jan-Ingvar Jönsson

KLL: Genetiska förändringar
viktiga för förståelse av
sjukdomen

50

*Rebeqa Gunnarsson och
Richard Rosenquist Brandell*

Patologi

U-CAN världens bästa
biobank

22

Bengt Glimelius och Tobias Sjöblom

Forskning

Nya vägar in i cancer-
cellen

26

Mattias Belting och Anders Wittrup

NORDCAN – nordisk
cancerstatistik på nätet

42

Åsa Klint

Ny terapi mot pankreas
cancer

60

Matthias Löhr och Brigitta Omazic

Referat

Fortbildningsdagarna i
Hematologi Örebro

32

Lovisa Wennström

Malignt Melanom

T-cellsreglerande anti-
kroppar förlänger över-
levnaden vid spridd
melanomsjukdom

56

*Rolf Kiessling, Giuseppe Masucci
och Johan Hansson*

Bröstcancer

Nordic HER2 – State of
the Art: Växande gensvar
från nordiska bröstcancer-
läkare

64

Sten Erik Jensen

Ledare

3

Redaktionsråd

4

Notiser

8

Stipendier/Utbildning

Cancerfonden

73

GI-Ronden

74

Bekämpa mutanterna



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


IRESSA[™]
gefitinib

Pris för banbrytande forskning inom medicinsk systembiologi

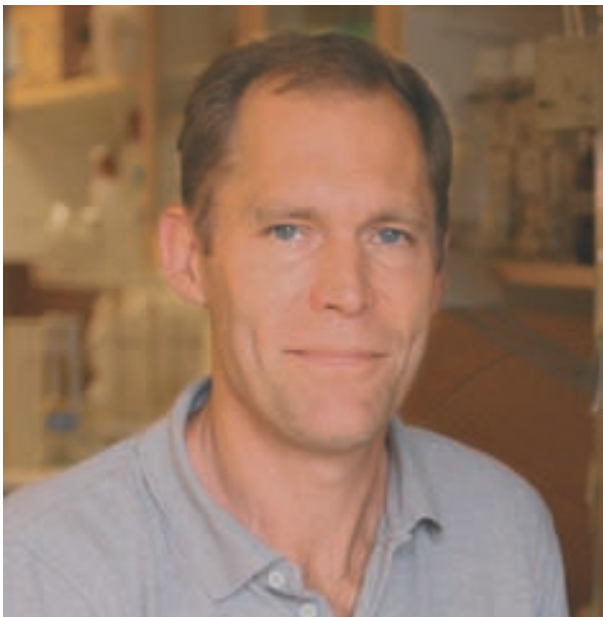
Eric K Fernströms pris 2010 tilldelas Jussi Taipale för hans banbrytande forskning om tillväxten hos celler och organ och



Jussi Taipale

vad det är som går fel när cancer uppstår.

– Jussi Taipale hör till de yngre, särskilt lovan- de forskarna vid Karolin- ska institutet. Vi har ut- sett honom till årets pris- tagare för att hans forsk- ning har stor medicinsk betydelse för förståelsen av hur genetisk variation är kopplad till biologisk funktion och uppkomst av cancersjukdom, säger professor Martin Ingvar, dekanus för forskning. (Källa: KI)



Christer Betsholtz, Foto: Ulf Sirborn

Pris för nydanande kunskap om angiogenes

Medicine doktor Axel Hirsch pris 2010 tilldelas Christer Betsholtz, professor vid institutionen för biokemi och biofysik vid Karolinska institutet. Han får priset för en serie internationellt uppmärksammade och ofta citerade uppsatser om angiogenes.

– Han har visat betydelsen av olika celltyper för kärlväxt. Särskilt nydanande är hans identifiering av de så kallade tip- cellerna som styr kärlens tillväxtriktning. Christer Betsholtz arbeten har inte bara grundvetenskapligt intresse utan kan också öka förståelsen av och leda till nya behandlingsmetoder för sjukdomar på människor som till exempel tumörer, säger Martin Ingvar, dekanus för forskning. (Källa: KI)



Thomas Höckenström, Foto: Jan Alfredsson

Norrland går i bräsch i lungcancervården

Ett genombrott för lungcancerpatienter är upptäckten av EGFR-mutation, en förändring som finns på cancerceller hos vissa patienter med icke småcellig lungcancer. Med ett enkelt test kan läkaren avgöra om patienten har just denna form av sjukdomen. Därmed kan behandlingen skräddarsys.

I Norrland har man nu som första sjukvårdsregion beslutat att alla med icke småcellig lungcancer ska testas vid diagnos så att rätt behandling kan sättas in direkt. Rutinerna för provtagning och analys skiljer sig i dag mellan olika sjukhus, men vid lungkliniken i norra sjukvårdsregionen är det numera rutin och inskrivet i vårdprogrammet att alla patienter med icke småcellig lungcancer testas för att se om de bär på EGFR-mutationen.

– Vi vill ge alla patienter samma möjlighet till den bästa behandlingen redan från början. Samtidigt vill vi också gärna få mer kunskap om hur vanlig EGFR-mutering är. I vår region är det 150–200 patienter per år som blir aktuella för testning. Beslutet togs gemensamt med alla kliniker som behandlar patienter med lungcancer: lungkliniken, thoraxkliniken, onkologer och patologer, säger Thomas Höckenström, patolog vid Norrlands Universitetssjukhus i Umeå. I norra sjukvårdsregionen ingår Norrbotten, Västerbotten, Väster-norrland och Jämtland. (Källa: Astrazeneca)

MabThera godkänt för underhållsbehandling av follikulärt lymfom

EU-kommissionen godkände den 27 oktober MabThera (rituximab) som första linjens underhållsbehandling vid follikulärt lymfom för tidigare obehandlade patienter, som först svarat på inledande behandling, ofta bestående av MabThera plus cytostatika. (Källa: Roche)



Afinitor[®] (everolimus)

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

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

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

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


AFINITOR[®]
(everolimus) Tabletter

Byt spår



Tommy Björk, ordförande Stödets, Ing-Marie Nilsson, stipendiat och Alexandra Charles, moderator under Lungcancerdagen 2010. Foto: Magnus Laupa

Stödets stipendium 2010

Lars Ek, överläkare och avdelningsansvarig, Ing-Marie Nilsson, sjuksköterska och Ronny Öhman, överläkare, är alla tre verksamma i Lungcancerteamet vid Lung- och Allergikliniken på Skånes universitetssjukhus i Lund. Stipendiet är på 50 000 kronor och ska användas för fortbildning inom lungcancer. Motiveringen för årets stipendiater lyder:

”De engagerade läkarna och sjuksköterskorna i lungcancer teamet vid Lung- och Allergikliniken i Lund tar sig alltid tid för sina patienter. De ser 'hela patienten' och tänker på sådant som näringsdrycker, förstoppning och kärltillgång, saker som är nog så viktiga för den enskilde patientens livskvalitet, men som inte alla läkare eller vårdteam funderar över. Deras omtanke om patienten omfattar även patientens familj och livspartners behov. Bakom de tre stipendiaterna finns även ett vårdteam som arbetar i samma vänliga och vårdande anda.”

(Källa: Stödets)



kliniskacancerstudier.se kliniskacancerstudier.se kliniskacancerstudier.se

Ny webbsida om lungcancer

Webbsidan Kliniska cancerstudier (kliniskacancerstudier.se) är en ny sajt som samlar information om olika cancerbehandlingar och kliniska studier inom lungcancer. Syftet är att ge den enskilda patienten mer makt och kunskap om sin egen cancerbehandling.

Kunskap om pågående kliniska studier och vilka standardbehandlingar som gäller för olika cancerformer och sjukdomsstadier har tidigare enbart varit tillgänglig för läkarprofessionen. Nu ska informationen göras tillgänglig för alla lungcancerpatienter och deras anhöriga. På sikt ska information även finnas om andra cancerformer som exempelvis hjärntumör, prostatacancer och blodcancer.

– Att kunskapen om behandlingar nu läggs i händerna på patienter ger en större trygghet och säkerhet för både läkare och patienter. Framför allt får jag som patient en mycket bättre möjlighet att kunna prata om min behandling med min läkare. Vetskapen om att man i varje situation och sjukdomsstadium får den bästa möjliga behandlingen skapar trygghet, något som är oerhört viktigt för alla cancerdrabbade, säger Georg Schottl, initiativtagare till webbsidan. (Källa: Stödets)



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

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

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



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

ZOMETA
zoledronic acid 

PSA vid 60 års ålder förutsäger risk för död i prostatacancer

PSA-värdet (prostata-specifikt antigen) vid 60 års ålder kan förutsäga en mans livstidsrisk för död i prostatacancer. Det fyndet publicerar en svensk-amerikansk forskargrupp i British Medical Journal.

Fördelar och nackdelar med allmän prostatacancerscreening med PSA-test debatteras intensivt. En av nackdelarna är att sådan screening kan leda till betydande överdiagnostik, och riktad screening mot utvalda riskgrupper kan vara ett alternativ. Forskargruppen undersökte därför kopplingen mellan PSA-värde vid 60 års ålder och risken för metastaserad sjukdom eller död fram till 85 års ålder.

1 167 män, samtliga 60 år gamla, lämnade år 1981 blodprov i en studie som ursprungligen avsåg hjärt-kärlsjukdom. I denna kohort identifierade man samtliga fall av prostatacancer till och med år 2006 med hjälp av Cancerregistret. Sedan utfördes en så kallad inbyggd fall-kontrollstudie, där tre kontroller matchades till varje identifierat fall, och PSA mättes i blodproven som arkiverats.

Under studietiden inträffade 43 fall av metastaserad prostatacancer och 35 dödsfall på grund av sjukdomen. 90 procent av dödsfallen (95 procents konfidensintervall, KI, 78–100 procent) inträffade i den grupp av män som hade mer än 2 ng/ml i PSA-värde vid 60 års ålder (högsta kvartilen). Vice versa hade män med koncentrationer kring eller under medianen (1 ng/ml) endast låg risk att utveckla kliniskt relevant prostatacancer (0,5 procents risk för metastaser vid 85 års ålder och 0,2 procents risk för död i sjukdomen).

Forskargruppen anser att regelbunden screening borde erbjudas till främst män med PSA över medianvärdet vid 60 års ålder. En sådan strategi skulle kunna leda till högre acceptans för och följsamhet till screening bland män i högriskgruppen, menar författarna, men konstaterar att resultaten behöver valideras i andra populationer. (Källa: Läkartidningen)



Karina Sandström på Helsingborgs lasarett och Maria Sandberg från Norrlands Universitetssjukhus i Umeå, Foto: Kajsa Kax

Årets bröstsjuksköterskor

Karina Sandström på Helsingborgs lasarett och Maria Sandberg från Norrlands Universitetssjukhus i Umeå får utmärkelsen "Årets Bröstsjuksköterska 2010" på Bröstcancerföreningarna Riksorganisations riksstämma i helgen. Förutom äran får de en brosch, ett diplom och 10 000 kronor var. (Källa: BRO)

Cancerfonden delar ut 389 miljoner kronor till cancerforskning 2011

De högsta forskningsanslagen går till Jonas Bergh vid Karolinska Institutet i Stockholm, Bengt Glimelius, Uppsala Akademiska sjukhus och Lena Claesson-Welsh, Uppsala Akademiska sjukhus. De får två miljoner kronor vardera. Professor Jonas Bergh vid Karolinska Institutet får forskningsanslag för sina studier av bröstcancer med fokus på prognostiska markörer för förbättrad behandling. Professor Bengt Glimelius får forskningsanslag för sina kliniska studier om tjock- och ändtarmscancer. Resultaten av denna forskning är världsledande med resultat som visar färre återfall och bättre överlevnad. Professor Lena Claesson-Welsh får forskningsanslag för sina studier om hur blodkärlsbildning i tumörer kan hämmas, vilket är en lovande framtida behandlingsmetod för cancer. Totalsumman 389 miljoner kronor avser förutom forskningsprojekt även forskartjänster, stipendier och vårdutvecklingsprojekt för vårdpersonal med mera.

Regional fördelning av anslagen för forskningsprojekt	
Ort	Totalt i kronor (pågående och nya projekt)
Stockholm	144,1 miljoner
Uppsala	51,85 miljoner
Malmö/Lund	49,5 miljoner
Göteborg	31,65 miljoner
Umeå	24,56 miljoner
Linköping	11,8 miljoner
Örebro	0,4 miljoner

(Källa: Cancerfonden)

**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

hematologi





Dödsmekanismer för målriktade läkemedel kartlagda

Många kliniska studier visar att nya målriktade substanser som utvecklats för att hämma tyrosinkinasreceptor FLT3 relativt snabbt blir verkningslösa. Patienterna blir resistenta och svarar inte på behandlingen. Nu har professor **Jan-Ingvar Jönssons** forskargrupp vid Linköpings universitet förklarat mekanismerna bakom läkemedlens effekt. Resultaten visar att balansen mellan proteiner som påverkar apoptosen, så kallad programmerad celledöd, avgör om cellen är mottaglig eller inte för de dödssignaler som de nya läkemedlen sänder ut. Detta möjliggör olika strategier i framtiden för att använda läkemedel som efterliknar apoptosinduktion. Här presenteras resultaten av professor Jan-Ingvar Jönsson.

Under de senaste decennierna har vår förståelse av de molekylära mekanismer som ger upphov till akut myeloisk leukemi (AML) avsevärt ökat. Men trots dessa framsteg har det haft förvånansvärt lite återkoppling till den kliniska vardagen och sjukdomen är alltjämt förknippad med dålig prognos.

I princip behandlas patienter med AML på samma sätt nu som för tjugo år sedan. Den initiala behandlingen består av cytarabin (ara-C) i

kombination med en antracyklin. Likasom vid andra tumörsjukdomar är ett stort problem vid AML att patienten blir resistent mot läkemedlet, det vill säga leukemicellerna finner alternativa vägar att överleva behandlingen.

Det beror bland annat på att det finns många skilda orsaker till AML. Jämfört med kronisk myeloisk leukemi (KML) som kännetecknas av en translokation mellan kromosomerna 9 och 22, vilket ger upphov till det aktiverande och onkogen fusionproteinet bcr-abl, framstår AML som en mycket heterogen sjukdom.

Det finns klara belägg för att många olika gener och gentyper ger upphov till sjukdomen och att få patienter uppvisar samma molekyllärgenetiska mönster. Denna heterogenitet, dels mellan olika AML-patienter, dels mellan leukemiblasterna i en och samma patient, utgör ett stort problem att utveckla nya läkemedel och är en anledning till att många AML-patienter inte svarar på behandlingen.

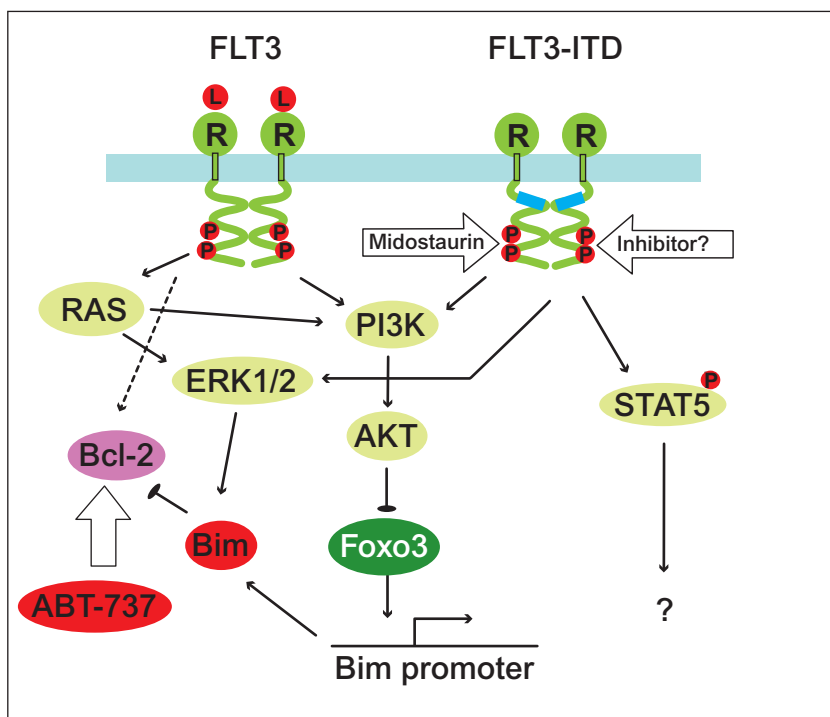
THE TWO-HIT HYPOTHESIS

Enligt en gängse teori uppkommer AML när det uppstår skador i gener som tillhör två komplementära grupper¹.

Dels behövs det en eller flera skador i gener som kodar för transkriptionsfaktorer, det vill säga DNA-bindande proteiner som modifierar uttrycket av olika målgener och som är inblandade i den normala utmognaden av olika blodceller. En sådan genskada kan ge upphov till en störd differentieringsprocess, varigenom mognaden av olika förstadietceller inte fungerar och benmärgen fylls med omogna celler på bekostnad av normala funktionella leukocyter. Några exempel är translokationerna PML-RAR α och AML-ETO, eller förändringar i CEBPA-genen.

Förutom detta behövs en mutation eller annan typ av aktiverande genförändring i proteiner som förmedlar tillväxtstimulerande signaler och som kan främja cellernas överlevnad och öka deras motståndskraft mot programmerad celledöd (apoptos). Mutationer kan antingen drabba tyrosinkinasreceptorer eller signalproteiner som verkar nedströms om receptorn och som förmedlar signaler till cellens inre.

APOPTOS GENOM HÄMNING AV TYROSINKINASRECEPTOR FLT3



Figur 1. Nya läkemedel som verkar genom att blockera signalöverföring genom tyrosinkinasreceptorer eller nedströms signalproteiner har godkänts för kliniska tester under de senaste åren. FLT3 är en tyrosinkinasreceptor som är överuttryckt på leukemiblastar hos majoriteten av patienter med AML och ALL. Dessutom bär cirka en tredjedel av patienter med AML på mutationer i FLT3, där så kallade internal tandem duplications (ITD; indikerat i blått) utgör den huvudsakliga genförändringen. Signaler via antingen icke-muterad FLT3 eller FLT3-ITD leder till aktivering av nedströms signalproteiner, bland annat RAS och PI3-kinas, medan transkriptionsfaktorn STAT5 tycks aktiveras unikt via FLT3-ITD. Ny forskning visar att inhibitorer, till exempel midostaurin, verkar genom att stänga av receptorn varmed det apoptosinitierande proteinet Bim motverkar cellens överlevnad och cellen går in i apoptos. Ytterligare en ny typ av läkemedel utvecklas för tillfället, bland annat ABT-737, som efterliknar Bim i struktur och funktion och som kan användas för att lura cellen att dö.

Ett känt exempel är RAS i vilken punktmutationer i tre speciella regioner av genen, så kallade hot spots, kan påvisas hos 5–10 procent av AML-patienterna. Signaler via tyrosinkinasreceptor leder också till aktivering av PI3-kinas, vilken bland annat främjar cellens metabolism, delning och överlevnad. Mekanismen varmed PI3-kinas motverkar apoptos är främst genom dess förmåga att aktivera överlevnadsprotein Akt, vilken i sin tur hämmar apoptos på flera olika sätt.

Den kanske viktigaste mekanismen är att verka hämmande på transkriptionsfaktorn FoxO3 som styr cellernas delning, överlevnad och motståndskraft mot fria syreradikaler. Hot spots-mutationer i genen PIK3CA som kodar för den katalytiska delen av PI3-kinas (p110 α) förekommer med relativt hög

frekvens i olika solida tumörer, och leder till ökad enzymatisk aktivitet och kontinuerligt aktivt Akt-protein med transformerande förmåga.

Däremot har liknande mutationer inte påvisats i AML² och andra leukemier, men det innebär inte att PI3-kinas/Akt-signalvägen är oviktig för leukemiuppkomst. Tvärtom finns det fynd som pekar på att PIK3CA och framför allt Akt är aktiverad via andra mekanismer i majoriteten av alla AML-patienter.

MUTATIONER I FLT3-RECEPTORN

På grund av att Akt ofta är kontinuerligt aktiv i AML-celler intar denna signalväg en viktig plats för farmakologisk intervention. För att utveckla nya och framgångsrika läkemedel är det viktigt att identifiera de mekanismer varmed signalproteinet blir aktivt. FLT3 (FMS-like

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

Nivestim a  proven daily G-CSF



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

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

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

nivestim
filgrastim

Protecting patients on their journey

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

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

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



tyrosine receptor-3) är en tyrosinkinaserceptor tillhörande samma familj som PDGFR och c-kit, och som är involverad vid differentiering av hematopoetiska stamceller och olika typer av förstadijeceller.

För mer än tio år sedan upptäckte en japansk forskargrupp mutationer i FLT3 i leukemiceller från patienter med AML³. Efterföljande forskning har klargjort att

rativa syndrom, ett förstadium till AML vilket understryker genens transformande effekt.

SELEKTIVA FLT3-HÄMMARE

Förutom mutationer i FLT3 tycks leukemiblasterna från de flesta patienter med AML respektive ALL (akut lymfatisk leukemi) uttrycka förhöjda nivåer av FLT3, varför receptorn utgör ett målpro-

tekt kombinerat med andra läkemedel eller strategier. Det vore till exempel önskvärt att utveckla mer selektiva hämmare för att uppnå effektivare behandling. En annan väg att gå är att förstå hur tyrosinkinashämmarna inducerar celldöd för att kunna förstärka denna effekt.

BALANS MELLAN LIV OCH DÖD

Bcl-2 (B-cell lymphoma 2) är prototypen av så kallade antiapoptotiska proteiner som kan förhindra programmerad celldöd. Den aktiveras dels transkriptionellt som svar på aktivering av tillväxtfaktorer inklusive tyrosinkinaserceptorer, men kan även modifieras på proteinnivå.

Dess huvudsakliga funktion är att förhindra att porer bildas i mitokondriemembranet i ett tidigt skeende av den apoptotiska kaskaden, varmed cytokrom c inte kan frisläppas. Apoptos startar till följd av frisättning av cytokrom c från mitokondriens intermembranrum, varigenom cytokrom c tillsammans med andra proteiner bildar ett apoptosinducerande komplex (den så kallade apoptosomen).

Tumörer har ofta en ökad förmåga att motstå apoptos, vilket är en anledning till terapiresistens. Flertalet hematopoetiska maligniteter inklusive AML uppvisar ett överuttryck av Bcl-2 på grund av translokationer, genamplifieringar eller ökad signalering.

Förutom Bcl-2 finns ett stort antal andra medlemmar i denna genfamilj, vilka principiellt kan indelas i tre huvudgrupper:

1. Antiapoptotiska proteiner som förhindrar den apoptotiska processen. Här återfinns bland annat Bcl-2, Bcl-X_L och Mcl-1.

2. Proapoptotiska så kallade BH3-only-proteiner som initierar apoptos genom att binda upp de antiapoptotiska proteinerna intracellulärt, vilka därigenom inte kan verka i mitokondrien. Några viktiga exempel är Bad, Bim och Puma.

3. Proapoptotiska proteiner som exekuterar apoptos genom att bilda porer i mitokondriens membran och som frisätter cytokrom c. Till denna grupp hör Bax och Bak. Den mekanism de olika grupperna regleras via är så kallade BH-domäner (Bcl-2 homology) i proteinstrukturen, domäner som kan binda till varandra på olika sätt och inhibera var-

mutationer i FLT3 är en av de mest vanliga vid AML. De kan påvisas hos cirka en tredjedel av patienterna.

Två typer av mutationer förekommer. Dels mutationer i tyrosinkinasdomänen, främst i position 835, som kodar för asparaginsyra och som muteras till en tyrosin (D835Y), dels insertionsduplikationer (internal tandem duplication, ITD) i den så kallade juxtamembrandelen omedelbart uppströms från kinasdomänen.

Denna typ av mutation är den övervägande formen som påträffas och innebär att en eller flera aminosyror uppträder i dubbel uppsättning. I vissa fall kan dupliceringen vara över hundra aminosyror, men oavsett längd korrelerar den med sämre prognos, högre leukocytantal i blod, ökad incidens av recidiv och försämrad femårsöverlevnad efter cytostatikabehandling.

Processen varmed ITD ger upphov till en kontinuerlig aktiv FLT3 tros vara att receptorn förändrar sin konfiguration när juxtamembrandelen förlängs varigenom tyrosiner i kinasdomänen blir synliga och kan aktiveras⁴.

I faktorberoende cellinjer har man visat att FLT3-ITD gör cellerna självförsörjande och att nedströms signalproteiner, bland annat RAS och PI3-kinas, aktiveras. Dessa aktiveras även av icke-muterad FLT3, medan transkriptionsfaktorn STAT5 (signal transducer and activator of transcription) tycks aktiveras unikt via FLT3-ITD (figur 1).

Försök i möss har visat att benmärgs-celler som manipuleras att uttrycka FLT3-ITD ger upphov till myeloprolife-

tein för utveckling av nya läkemedel. Det finns redan flera tyrosinkinashämmare beskrivna, som uppvisar mer eller mindre bra selektivitet mot FLT3. Några exempel som för tillfället genomgår kliniska prövningar är midostaurin (Novartis), lestaurtinib (Cephalon), sunitinib (Sutent, Pfizer) och tandutinib (Millenium Pharmaceuticals).

Dess verkningsmekanism som även är typiska för andra tyrosinkinashämmare är att konkurrera bort ATP, det vill säga cellens energimolekyl, från kinasdomänen varmed receptorn stängs av och förhindras att överföra signaler till nedströms proteiner. Detta resulterar i blockerad celldelning och aktivering av programmerad celldöd (apoptos)⁵.

Ett bra exempel på en tyrosinkinashämmare med selektiv effekt och som har applicerats för en specifik sjukdom är imatinib, ett lågmolekylärt och målriktat läkemedel som binder till bcr-abl-fusionproteinet vid KML med relativt hög selektivitet och därmed hämmar dess aktivitet.

Tyvärr har det visat sig att allt flera patienter, cirka en tiondel, blir motståndskraftiga mot imatinib och inte svarar på behandlingen. Liknande rapporter kommer nu från kliniska studier med FLT3-hämmare. De visar på ett gemensamt problem, det vill säga att en initial verkning följs av resistensutveckling och att hämmaren förlorar sin effekt.

Budskapet är att även om tyrosinkinashämmarna har bra effekt så räcker inte detta som behandling utan måste

En regim som inkluderar

EMEND[®]
(aprepitant, MSD)

**Bevisad prevention av
cytostatikainducerat
illamående och kräkningar**

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

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



20% (ARR)*

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

Se studiedesign A

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



14% (ARR)**

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

Se studiedesign B

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

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

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

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

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

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

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

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

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

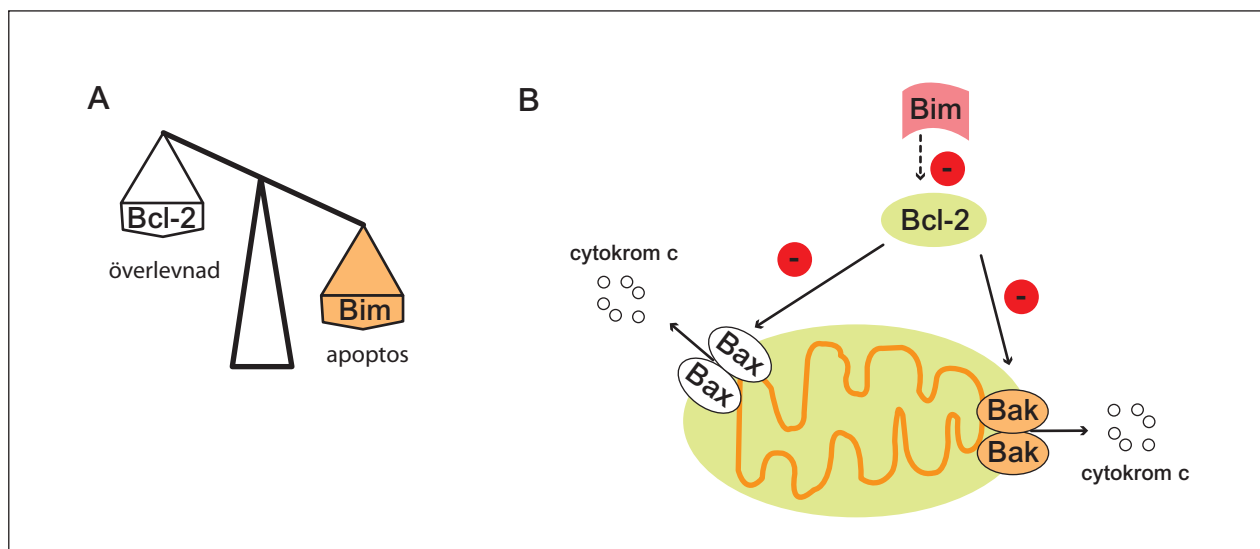
1. Warr DG et al. Eur J Cancer. 2005;41:1278-85.

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

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

EMEND[®]
(aprepitant, MSD)

MEKANISMER SOM REGLERAR APOPTOS



Figur 2. A. Balansen mellan proapoptotiska, till exempel Bim, och antiapoptotiska proteiner, till exempel Bcl-2, som tillhör Bcl-2 familjen avgör till stor del om en cell kommer att överleva eller dö genom apoptos.

B. Antiapoptotiska proteiner, till exempel Bcl-2 och Bcl-X_L, binder upp Bax eller Bak i mitokondriemembranet och förhindrar att dessa bildar porer i membranet varmed frisättningen av cytochrom c förhindras. BH3-only-proapoptotiska faktorer, till exempel Bim och Puma, verkar inhiberande på antiapoptotiska Bcl-2-proteiner genom att binda upp dessa intracellulärt via så kallade BH-domäner (Bcl-2 homology) i proteinstrukturen, så att de inte kan verka i mitokondrien, varigenom det apoptotiska förloppet initieras.

andras funktion. Balansen mellan dessa två funktionella klasser bestämmer därför till stor del om en cell kommer att överleva eller dö genom apoptos (figur 2).

PROAPOPTOTISKA PROTEINER

I en av våra tidigare studier har vi visat att FLT3-signalering leder till uppreglering av Bcl-2⁶ och aktivering av Akt vilket i sin tur inaktiverar FoxO3⁷. I avsaknad av FLT3-signal verkar FoxO3 transkriptionellt på de gener som kodar för BH3-only-proteinerna Bim (Bcl-2 interacting mediator of cell death) och Puma (p53 up-regulated modulator of apoptosis). När cellen har ackumulerat tillräckligt med Bim och/eller Puma väger de proapoptotiska effekterna över och cellen dör.

Denna kunskap ligger till grund för en annan studie där vi har tittat närmare på de mekanismer varmed en leukemicell dör när den utsätts för en tyrosinkinashämmare, i vårt fall midostaurin med hög selektivitet för FLT3⁸. Med olika metoder att stänga av Bim och FoxO3 visade vi att de var kritiska för celldöd inducerad av FLT3-hämmare. Genom att bland annat utnyttja genetiskt modifierade möss som saknar viktiga kom-

ponenter i den apoptotiska kedjan kunde vi visa att Bim-proteinet (och inte Puma) styr induktionen av celldöd när blodceller med FLT3-ITD-uttryck behandlades med midostaurin.

AML-celler med avstängd produktion av Bim eller FoxO3 genom RNA-interferens kunde inte slås ut av FLT3-hämmare. När vi stängde av andra vägar som är viktiga för celldöd var effekten inte densamma. Med andra ord förklarar resultaten de mekanismer som gör att tyrosinkinashämmare leder till leukemicellernas död.

Detta kommer att kunna möjliggöra utveckling av nya läkemedel för att behandla AML. Man kan till exempel tänka sig att en leukemicell som inte längre svarar på tyrosinkinashämmare lika effektivt kan fås att gå i apoptos genom att ge ett annat läkemedel som förstärker eller efterliknar Bim. ABT-737 (Ab-bott) är ett sådant läkemedel, som redan framgångsrikt har införts och testats i olika studier. Det verkar som en Bcl-2/Bcl-X_L-antagonist och flera andra liknande molekyler har genererats mot andra antiapoptotiska Bcl-2-familjemedlemmar⁹.

Det finns en del hopp om att ABT-737 eller liknande ämnen skall kunna användas för AML. I en första studie har det till exempel visats att ABT-737 tillsammans med en FLT3-hämmare kan inducera celldöd i leukemiblasterna från AML-patienter med högt Bcl-2 uttryck¹⁰.

En annan möjlighet skulle vara att interferera med de signalvägar som leder till inaktivering av Bim och omöjliggör dess apoptotiska funktion. Man skulle exempelvis kunna modifiera Akt- eller FoxO3-proteinet med specifika hämmare eller med RNA-interferens.

Alternativt skulle man kunna påverka fosforyleringen av Bim, som normalt sett inaktiveras vid fosforylering via RAS-Erk1/2. Intervention av denna mekanism skulle leda till att Bim inte degraderas och till snabb Bim-inducerad apoptos.

SAMMANFATTNING

Sammanfattningsvis visar ny forskning att utvecklingen av selektiva tyrosinkinashämmare som påverkar leukemiceller kommer att följas av olika strategier att interferera med dels proteiner som förser celler med viktiga överlevnads- och till-

växtsignaler, dels att producera läkemedel som efterliknar apoptosinduktion. Förhoppningsvis kan detta leda till ännu större genombrott i framtidens leukemi-behandling.

Referenser

1. Gilliland DG. Hematologic malignancies. *Curr Opin Hematol* 2001;8(4):189-91.

2. Hummerdal P, Andersson P, Willander K, Linderholm M, Söderkvist P, Jönsson JI. Absence of hot spot mutations of the PIK3CA gene in acute myeloid leukaemia. *Eur J Haematol* 2006;77(1):86-7.

3. Kiyoi H, Naoe T, Yokota S, Nakao M, Minami S, Kuriyama K, Takeshita A, Saito K, Hasegawa S, Shimodaira S and others. Internal tandem duplication of FLT3 associated with leukocytosis in acute promyelocytic leukemia. *Leukemia Study Group of the Ministry of Health and Welfare (Kohseisho)*. *Leukemia* 1997;11(9):1447-52.

4. Griffith J, Black J, Faerman C, Swenson L, Wynn M, Lu F, Lippke J, Saxena K. The structural basis for autoinhibition of FLT3 by the juxtamembrane domain. *Mol Cell* 2004;13(2):169-78.

5. Kindler T, Lipka DB, Fischer T. FLT3 as a therapeutic target in AML: still challenging after all these years. *Blood* 2010;DOI 10.1182/blood-2010-04-261867.

6. Karlsson R, Engström M, Jönsson M, Karlberg P, Pronk CJ, Richter J, Jönsson JI. Phosphatidylinositol 3-kinase is essential for kit ligand-mediated survival, whereas interleukin-3 and flt3 ligand induce expression of antiapoptotic Bcl-2 family genes. *J Leukoc Biol* 2003;74(5):923-31.

7. Jönsson M, Engström M, Jönsson JI. FLT3 ligand regulates apoptosis through AKT-dependent inactivation of transcription factor FoxO3. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;318(4):899-903.

8. Nordigården A, Kraft M, Eliasson P, Labi V, Lam EW, Villunger A, Jönsson JI. BH3-only protein Bim more critical than Puma in tyrosine kinase inhibitor-induced apoptosis of human leukemic cells and transduced hematopoietic progenitors carrying oncogenic FLT3. *Blood* 2009;113(10):2302-11.

9. van Delft MF, Wei AH, Mason KD, Vandenberg CJ, Chen L, Czabotar PE, Willis SN, Scott CL, Day CL, Cory S and others. The BH3 mimetic ABT-737 targets selective Bcl-2 proteins and efficiently induces apoptosis via Bak/Bax if Mcl-1 is neutralized. *Cancer Cell* 2006;10(5):389-99.

10. Kohl TM, Hellinger C, Ahmed F, Buske C, Hiddemann W, Bohlander SK, Spiekermann K. BH3 mimetic ABT-737 neutralizes resistance to FLT3 inhibitor treatment mediated by FLT3-independent expression of BCL2 in primary AML blasts. *Leukemia* 2007;21(8):1763-1772.

JAN-INGVAR JÖNSSON, PROFESSOR, INSTITUTIONEN FÖR KLINISK OCH EXPERIMENTELL MEDICIN, LINKÖPINGS UNIVERSITET, JAN-INGVAR.JONSSON@LIU.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.tarmacancer.nu

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

SEON00111001

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

MERCK
SERONO

Med biobanksprojektet U-CAN kommer blod- och tumörprover från patienter med olika typer av cancer att samlas in tillsammans med information om patienterna. Det insamlade materialet kommer att användas för forskning. Målet är att öka kunskapen om tumörsjukdomar. U-CAN är ett samarbete mellan universiteten i Uppsala, Umeå och Stockholm och KTH. Avsikten är att skapa världens bästa biobank, skriver professor **Bengt Glimelius**, Akademiska sjukhuset, och **Tobias Sjöblom**, forskare vid institutionen för genetik och patologi, Uppsala universitet.

Med biobanksprojektet U-CAN gör Uppsala och Umeå universitet tillsammans med KTH och Stockholms universitet en unik satsning på att samla in information och prov från konsekutiva patienter med några vanliga cancersjukdomar. Klinisk information, patientdefinierade mått, radiologisk information, blodprov, normalvävnadsprov och tumörvävnadsprov kommer att tas före, under och efter cancerbehandling. Dessa uppgifter kommer att användas för forskning som kan öka förståelsen för uppkomst av cancer och förbättra diagnostik och behandling för patienter med cancer.

som blod och tumörvävnad och preparerade biomolekyler från dessa prov.

Avsikten är att skapa världens bästa bank av biologiskt material med tillhörande klinisk och annan information från cancerpatienter med avseende på kvalitet. Detta kommer att avsevärt förbättra möjligheterna göra framgångsrik överbyggande forskning till gagn för många patienter.

UNDERLÄTTA FÖR CANCERFORSKNING

Det har under de senaste decennierna skett en mycket snabb och påtaglig kunskapsökning inom tumörbiologin och det finns en del forskare som anger att

botade, överlevnaden och välbefinnandet har vid många diagnoser förbättrats, ibland riktigt mycket. Många gånger har dock förbättringarna varit måttliga och knappt märkbara i statistiken. Dödligheten i cancer är fortfarande hög och en viktig orsak till detta är att cancer ökar i samhället.

Även om orsaken till viss cancer är väl känd har det varit mycket svårt att påverka befolkningens vanor så att cancerförekomsten minskar. Bakom överlevnadsförbättringen ligger ibland tidigare diagnostik, men många gånger bättre behandlingar.

Trots allt föreligger det ett gap mellan den grundläggande kunskapsökningen och de kliniska framgångarna och många pratar om en förtroendeklyfta mellan preklinisk och klinisk cancerforskning. Det har i praktiken också visat sig svårt att få till stånd ett gott samarbete mellan dessa forskare som kan föra utvecklingen framåt.

FEM DIAGNOSER VID STARTEN

I första hand koncentreras aktiviteterna kring fem diagnosgrupper; kolorektalcancer, hematologiska maligniteter, prostatacancer, hjärntumörer (främst ma-

U-CAN världens

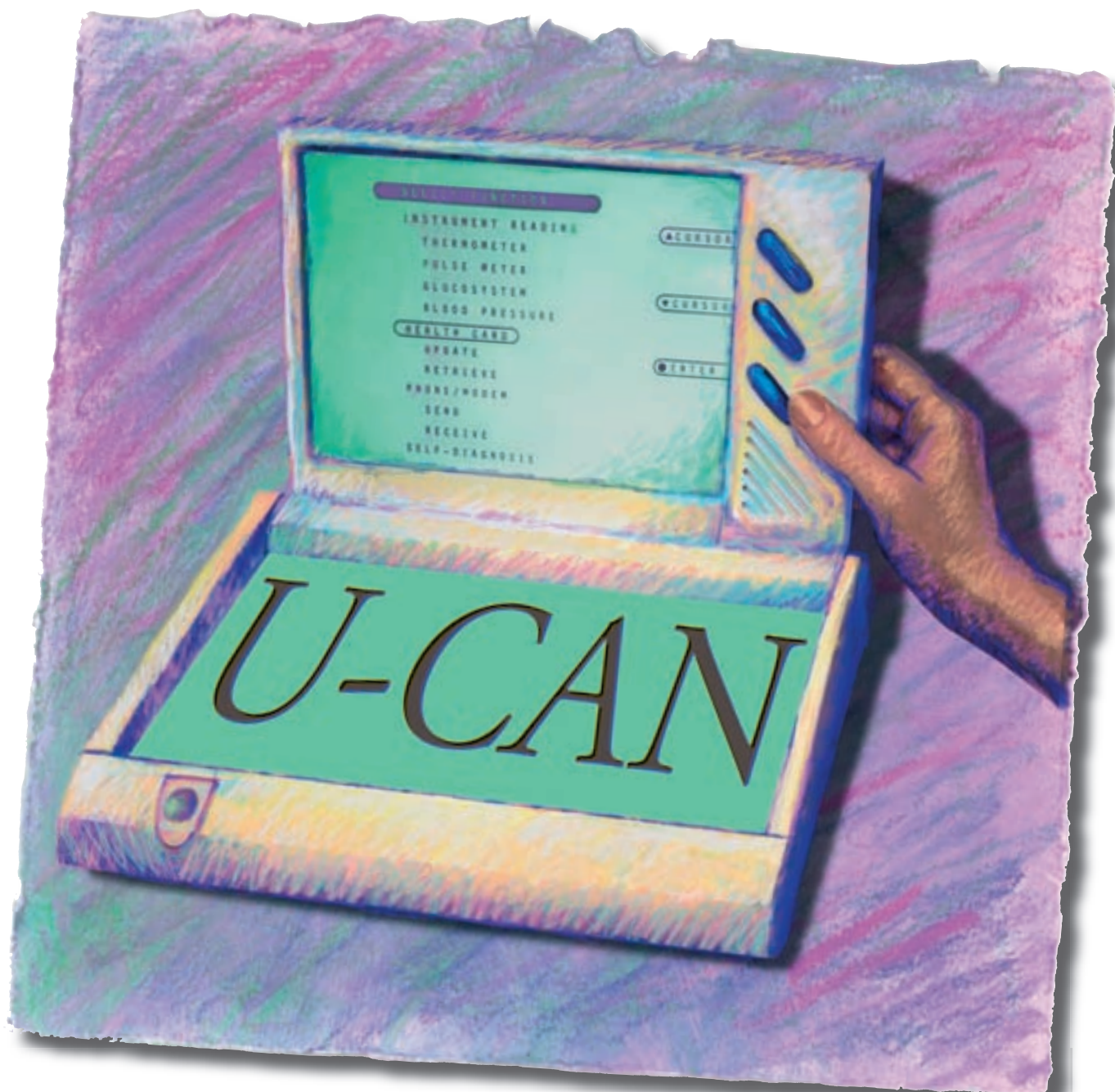
Syftet med U-CAN är att förbättra möjligheterna för experimentell, translationell och klinisk cancerforskning. Detta sker genom att skapa en stor prospektiv databas med relevant klinisk information, som ärftlighet, socioekonomi, komorbiditet, patientdefinierade mått, tumörstadium (och andra karaktäristika), resultat av imaging och andra undersökningar, uppgifter som kan matchas med studier av biologiskt material

”cancers gåta är löst”. Med detta menas lite grovt att vi nu vet att cancer huvudsakligen orsakas av mutationer i vissa gener och att många av de gener som ligger bakom uppkomst av cancer och som påverkar cancercellernas beteenden har identifierats.

Parallellt med denna snabba grundläggande kunskapsökning har det skett förbättringar i omhändertagande och behandling av cancerpatienter. Andelen

ligna gliom) och neuroendokrina tumörer. Avsikten är att långsiktigt inkludera även andra diagnoser och projektet har redan övervägt att påbörja motsvarande uppbyggnad vid lungcancer. I samarbete med andra sjukvårdsregioner har även andra viktiga diagnosgrupper diskuterats.

Uppsala har primärt ansvaret för att utarbeta och testa logistiken vid kolorektal cancer, hematologiska maligniteter



bästa BIOBANK

och neuroendokrina tumörer och Umeå för prostatacancer och hjärntumörer. Insamlingen av uppgifter och prover för respektive område påbörjas först vid det ansvariga sjukhuset och fortsätter därefter på det andra. Så fort logistiken fungerar är avsikten att övriga sjukhus i regionerna startar motsvarande insamling. Under 2010 har vi påbörjat insamling av information och prov vid fyra av dessa fem diagnoser inom ramen för U-CAN.

”Syftet med U-CAN är att förbättra möjligheterna för experimentell, translationell och klinisk cancerforskning.”

Relevant information om patienten och tumören registreras dels vid diagnoststillfället och dels senare i förloppet i samband med kliniskt viktiga händelser. Detta kan vara specifika tillfällen under uppföljningen, vid recidiv, start av nya behandlingar, respons eller progress på dessa behandlingar med mera. Vad som skall registreras och samlas, hur och när detta skall ske har diskuterats och beslutats i tvärprofessionella grupper av kliniker, annan sjukvårdspersonal och prekliniska forskare.

Målet är att genomföra insamlingen prospektivt och med minimerat bortfall, det vill säga nära 100 procent av patienterna skall registreras och insamling av uppgifter och prov ska ske hos minst 95 procent av patienterna. Färskruset material från tumör och normalvävnad kommer att finnas från alla patienter där tillräckligt material tas från patienten före start av behandling. Denna andel varierar från tumör till tumör beroende på om tumören primärt opereras bort, förbehandlas på olika sätt eller diagnostiseras med nålbiopsi.

Ambitionen är att biopsa tumörmanifestationer också senare i förloppet, om detta är kliniskt försvarbart. Det blod som tas sparas som serum, EDTA- och citratplasma och som helblod för preparering av DNA och RNA. Allt blodmaterial omhändertas, centrifugeras, portionsförpackas och fryses inom en timme. Isolering av DNA och RNA sker även från alla vävnader som frysbiobankas med hjälp av storskalig teknik som utvecklats inom U-CAN.

All provbiobankning sker i speciella rör som kan hanteras av plockrobotar och automatiska frysar, vilket kommer att förkorta ledtiderna vid uttag. Omfattande kvalitetssäkringsrutiner har införts och kvaliteten på omhändertaget material kontrolleras löpande.

ETISKA ASPEKTER

Samtliga patienter kommer att tillfrågas om deltagande i registreringen och sparande av material för framtida forskning. I detta avseende skiljer sig informationens innehåll inte från den som redan tidigare skedde i rutinsjukvården, det vill säga om uppgifter får sparas i kvalitetsregister och om tumör och intilliggande normalvävnad får sparas i biobank. Patienterna tillfrågas också om de

vill lämna blod vid vissa tillfällen för motsvarande syfte.

Patienterna måste lämna sitt skriftliga samtycke till deltagande, vilket inte krävs för sparande av material i biobank enligt biobankslagen. Den skriftliga informationen kan läsas på hemsidan (www.u-can.uu.se). Vår erfarenhet av att tidigare informera cancerpatienter om kvalitetsregistrering och biobankssparande och nu om deltagande i U-CAN är att praktiskt taget alla tackar ja till detta. Att också extra blod tas och sparas och att samtycket också är skriftligt har således inte negativt påverkat denna beredvillighet att underlätta framtida användning av materialet för forskning.

”Bra translationell cancerforskning kräver högkvalitativa vävnader med komplett patientinformation.”

Samtliga forskningsprojekt där information eller material från U-CAN ska användas måste vara godkända av etikprövningsnämnd innan uppgifter av material lämnas ut. Etikprövningsnämnden kan då kräva att enskild patient på nytt tillfrågas och lämna samtycke för det specifika projektet. Om inte särskilt potentiellt integritetskränkande uppgifter ska analyseras förutser vi att ytterligare informerat samtycke inte kommer att krävas för huvuddelen av de vetenskapliga projekten. Befintligt samtycke medger exempelvis deltagande i internationella cancergenomprojekt.

HELTÄCKANDE KVALITETSREGISTER

Vid flera cancerformer finns i dag nationell registrering i så kallade vårdprogram- eller kvalitetsregister. Det antal uppgifter om patienterna och deras tumörer som registreras varierar mycket från diagnos till diagnos, liksom fullständigheten och validiteten av registrerade data. Många gånger haltar registreringen betänkligt och bygger mycket på någon eller några entusiaster.

Mer och mer får dessa register en officiell prägel. De drivs av ett onkologiskt

center på uppdrag av övriga center och i samråd med Socialstyrelsen och SKL som önskar att få fram uppgifter för att bedöma olika aspekter på vårdens kvalitet. Heltäckande kvalitetsregister med relevant och validerad information är mycket viktig för klinisk cancerforskning, inte bara vid cancer utan också vid många andra diagnoser.

I U-CAN bygger vi vidare på den information som registrerats i de kvalitetsregister som redan finns. Några av dessa har redan framgångsrikt använts för forskning. Det finns alltid en balans mellan hur mycket uppgifter som kan registreras – för att underlätta för forskare att i framtiden inte behöva gå till-

baks till journalerna – och att retrospektivt hämta in uppgifterna.

En tvärprofessionell grupp av läkare från olika kliniker, prekliniska forskare, sjuksköterskor, med mera, har i samarbete med registeransvariga gått igenom vilka uppgifter som kan vara relevanta för forskningen i framtiden och när en prospektiv registrering är önskvärd. Det har då visat sig att kvalitetsregistren i dag innehåller tillräcklig information i många avseenden, i andra inte alls.

Vi är nu mitt inne i denna process. Den har redan lett till förslag om kompletteringar av befintliga blanketter eller helt nya blanketter. U-CAN är ett projekt som berör två sjukvårdsregioner där det just nu finns ett ökat intresse för och möjlighet till mer omfattande registrering. Avsikten är inte att införa ytterligare uppgifter som ”belastar” sjukvården utan att använda den möjlighet som alltid funnits, nämligen att själva välja ytterligare uppgifter man vill registrera.

Senare har sådan lokal eller regional registrering ofta blivit nationell då den tillfört väsentlig information.

STÄRKER KVALITETSREGISTRERINGEN

U-CAN kommer att stärka den kvalitetsregistrering som i dag sker i det nationella informationsnätverket för cancer vården, INCA, och förbättra de register där det behövs. Ingen läkare eller annan sjukvårdspersonal kommer att behöva registrera en viss uppgift på mer än en blankett eller datafil. Hur denna registrering exakt kommer att ske är just nu föremål för en utredning mellan U-CAN, respektive onkologiska center och annan expertis.

Det skall vara möjligt att ur andra databaser kunna inhämta annan relevant information som resultat av imaging, livskvalitetsregistrering, strålbehandlingsdata, olika laboratorieprover, till INCA eller till en separat U-CAN-databas.

Uppgifter om vilka biologiska prov som finns samlade från patienterna vid olika tillfällen kommer att registreras i ett provspårningsregister (LIMS, laboratory information management system). Syftet är att möjliggöra effektiva sökningar av rätt prov för rätt analys utgående från provets egenskaper. De uppgifter som registreras är exempelvis tidpunkter för blodprovtagning och nedfrysning, provets lokalisation, och tillgänglig mängd.

Uppsala Biobank ansvarar för detta system, som bygger på det som används vid KI Biobank. U-CAN kommer att bidra till anpassningen av provspårningsregister för vävnadsprov. För vävnader kommer exempelvis T- och M-koder enligt SNOMED (systematized nomenclature of medicine) och vävnadens sammansättning som procentandel av olika celltyper att registreras.

Vi avser därför att bygga upp ett datasystem som möjliggör sökningar i

LIMS, journalsystem, sjukvårdssystem och INCA. Detta kommer att möjliggöra sökning av specifik information och identifiering av vävnad och biomolekyler från enskilda individer. Exempelvis skall det vara möjligt att identifiera individer med diagnosen cancer, stadium IV, över 70 år där det finns fryst vävnad av viss kvalitet före behandling med ett specifikt läkemedel.

Från andra hållet skall man exempelvis lätt kunna identifiera alla individer vars tumör har en aktiverande mutation i KRAS som fått strålbehandling och har en uppföljningstid som överstiger åtta år. Det sistnämnda exemplet visar att ambitionen är att bygga upp en bank av information och biologiskt material som är värdefull för forskning mycket lång tid framåt.

Webbsidan www.u-can.uu.se innehåller information för patienter, sjukvården, forskare, studerande och företag. Alla rutiner och blanketter som tas fram inom U-CAN görs tillgängliga genom webbsidan för att underlätta implementering vid andra sjukhus och lärosäten och därigenom bidra till nationell och internationell standardisering.

VARFÖR BEHÖVS U-CAN?

Material från U-CAN kan göras tillgängligt för forskare vid lärosäten och företag enligt de villkor och rutiner för uttag som finns på webbsidan. Ansökan bedöms av en grupp med expertis inom den diagnos ansökan gäller. För att motivera de kliniker som ansvarar för och kontinuerligt bidrar med insamling av information och material ska exempelvis varje inblandad kirurg, onkolog, radiolog eller patolog ges möjlighet att bidra så mycket till det vetenskapliga arbetet att de kan förtjäna medförfattarskap.

Företag eller akademiska sökande utanför de lärosäten som ingår i U-CAN ska även ha en ansvarig medsökande forskare med koppling till deltagande universitet. För vissa typer av material är det önskvärt att analyser sker vid analysplattformar som har utrustats för att kunna hantera de speciella förpackningar som används.

Vi har nära samarbete med olika teknikplattformar (exempelvis HPA, SciLife) och med bbmri.se, en nationell forskningsinfrastruktur för biobankning som inrättats av Vetenskapsrådet.

Framtidens cancerdiagnostik och terapi kommer att baseras på molekylära analyser. Bra translationell cancerforskning kräver högkvalitativa vävnader med komplett patientinformation. Förutom detta möjliggörs annan klinisk och epidemiologisk cancerforskning genom att kunna koppla patientkaraktäristika med tumörkaraktäristika.

U-CAN avser att bli ett win-win-projekt mellan "clinical outcomes research" (forskningsdisciplin som utforskar medicinska interventioners verkningsgrad i klinisk vardag) och grundläggande forskning. Det är en utmaning att i dag bygga upp en bank av information och biologiskt material och ett datorsystem som kopplar ihop all information på ett sökbart sätt och som är intressant för forskare om 5–10 år och ännu längre.

I takt med ny utveckling måste U-CAN förändras samtidigt som grundläggande information från många patienter med också ovanliga diagnoser, genförändringar med mera finns tillgängligt efter lång uppföljning.

BENGT GLIMELIUS, PROFESSOR, ÖVERLÄKARE, AKADEMISKA SJUKHUSET, UPPSALA
BENGT.GLIMELIUS@ONKOLOGI.UU.SE



TOBIAS SJÖBLOM, FÖRSKARE, INSTITUTIONEN FÖR GENETIK OCH PATOLOGI,
UPPSALA UNIVERSITET, TOBIAS.SJOBLUM@GENPAT.UU.SE



... forskning

NYA VÄGAR IN I



CANCERCELLEN

Detaljstudier av cancergenomet förväntas identifiera specifika förändringar i cancercellens nukleinsyrasekvenser som kan utgöra mål för nukleinsyrabaserade läkemedel, som small inhibitory RNA (siRNA). För att dessa terapier ska nå kliniken till hjälp för patienten krävs ökad kunskap om hur makromolekyler transporteras i cancerceller. Här presenterar läkarna **Mattias Belting** och **Anders Wittrup** vid onkologens forskningsavdelning, Skånes universitetssjukhus, Lund, principerna för nukleinsyrabaserade läkemedel och beskriver nya strategier för studier av makromolekylär transport i cancerceller.

Systemiskt tillgängliga substanser med en tumörspecificitet som närmar sig kirurgens kniv har på senare tid fått klinisk användning i behandlingen av cancerpatienter. Substanserna utgörs av antikroppar (till exempel rituximab och trastuzumab) och små molekyler (till exempel imatinib) som är riktade mot cancercellspecifika målmolekyler. Målriktad cancerbehandling (targeted therapy) har blivit ett etablerat och ibland vidlyftigt använt begrepp bland cancerforskare, onkologer och inom läkemedelsindustrin.

I samtliga fall är målet specifika domäner i proteiner som är unika för eller överaktiva i cancerceller. Målproteinerna kan antingen vara lokaliserade till cancercellens yta (till exempel CD20 och HER2) eller intracellulärt (till exempel bcr-abl). Arbetet med att ta fram antikroppsbaseade substanser och små molekyler med tillräckligt hög specificitet och effektivitet är mycket omfattande i tid och i pengar.

En intressant möjlighet till helt nya målriktade behandlingar erbjuder sig tack vare kartläggningen av det mänskliga genomet. Genom kartläggningen har alla proteiner numera en känd mall i form av nukleinsyror (kodande DNA- och mRNA-sekvenser). Detaljstudier av cancergenomet är ett stort fokusområde i dagens cancerforskning. Den förväntas identifiera specifika förändringar i cancercellens nukleinsyrasekvenser, som

skulle kunna vara mål för nya strategier för riktad cancerbehandling.

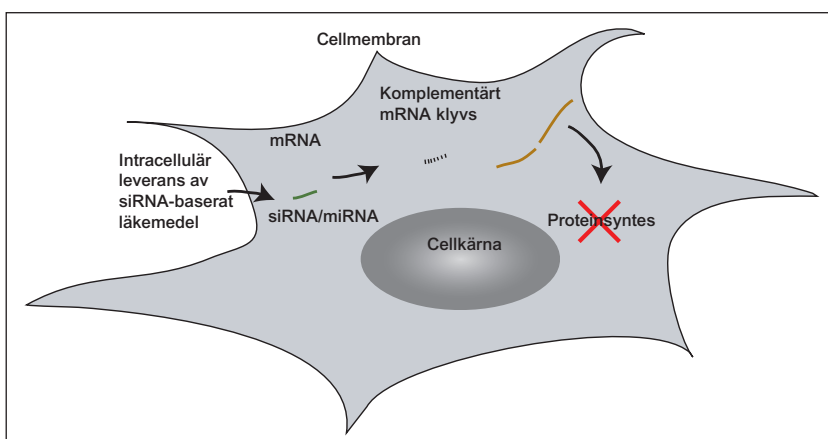
NUKLEINSYRABASERADE LÄKEMEDEL

Utvecklingen av nukleinsyrabaserade läkemedel, såsom LNA AS (locked nucleic acid antisense oligonucleotides), PNA (peptide nucleic acids), DNA-vacciner och siRNA (small inhibitory RNA) är ett snabbt växande område inom cancerforskningen men har ännu inte resulterat i något godkänt läkemedel¹. Mest uppseendeväckande är upptäckten av så kallad RNA-interferens som belönades

med Nobelpriset i fysiologi eller medicin 2006 och som innebar att en helt ny klass av potentiella, nukleinsyrabaserade läkemedel blev tillgängliga.

RNA-interferens bygger på ett maskineri som finns i praktiskt taget samtliga celler där korta, dubbelsträngade RNA-sekvenser komplementärt och med hög specificitet känner igen och inaktiverar proteinkodande mRNA (figur 1). Resultatet är sänkta nivåer av det specifika målproteinets och ofta hämmande effekter på den signalväg som målproteinets är involverat i.

RNA-INTERFERENS



Figur 1. Sekvensberoende hämning av proteinsyntes genom RNA-interferens. Dubbelsträngade, korta RNA-sekvenser (20–22 nukleotider) kan antingen tillföras cellen utifrån (siRNA) eller syntetiseras av cellen själv (miRNA). I båda fallen bryts den ena RNA-strängen ner medan den andra strängen används för att komplementärt identifiera proteinkodande mRNA. Dessa identifierade mRNA inaktiveras sedan av ett särskilt maskineri (RISC), vilket leder till minskad mängd av det specifika proteinet och därmed påverkan på den process proteinet är involverat i.

Den korta, dubbelsträngade RNA-sekvensen kan vara både kroppsegen (miRNA) som en del av cellens normala styrsystem eller syntetisk och tillförd utifrån (siRNA). Eftersom igenkänningen av det mRNA som kodar för aktuellt målprotein är sekvensberoende kan siRNA-läkemedel, liksom övriga nukleinsyrabaserade substanser, framställas med relativt stor lätthet i jämförelse med till exempel antikroppar och tyrosinkinashämmare.

Medan de makromolekylära läkemedel som finns i dag, som exempelvis antikroppar, utövar sin effekt utanför cellen måste siRNA och andra terapeutiska nukleinsyror få tillgång till cellens inre, det vill säga det är viktigt att de hamnar i rätt "rum". Nukleinsyror är relativt lätta och billiga att syntetisera och har blivit favoritverktyg i den cellbiologiska forskningen.

I detta sammanhang används metoder för leverans av nukleinsyror (lipofektion, elektroporering, virus) som lämpar sig mindre väl för humanstudier. För att nukleinsyrabaserade terapier ska nå kliniken och bli till hjälp för patienten krävs ökad kunskap om hur makromolekyler tas upp och sorteras i cancerceller.

Celler tar generellt upp makromolekyler genom vesikulär transport (endocytos). Endocytosen kan alltså utnyttjas för att i terapeutiskt syfte leverera nukleinsyrabaserade läkemedel. På senare år har flera syntetiska bärarmolekyler, i huvudsak peptider och lipider, identifierats som effektivt transporterar nukleinsyror genom endocytos².

Ett intressant fynd som kan vara av central betydelse är att komplexa sockerstrukturer, så kallade glykosaminoglykaner som återfinns på cellers yta i form av proteoglykaner (PG), är viktiga igenkänningsmolekyler för syntetiska bärare (delivery vehicles) av nukleinsyror (figur 2). Vi har funnit att PG-beroende transport av makromolekyler sker via en specifik typ av endocytos som engagerar kolesterolrika cellmembranregioner³, så kallade membrane rafts (membranflotrar). Membrane raft-medierade endocytosvägar är relativt nyupptäckta och de bakomliggande molekyllära mekanismerna är ännu dåligt kartlagda.

MAGNETISKA NANOPARTIKLAR

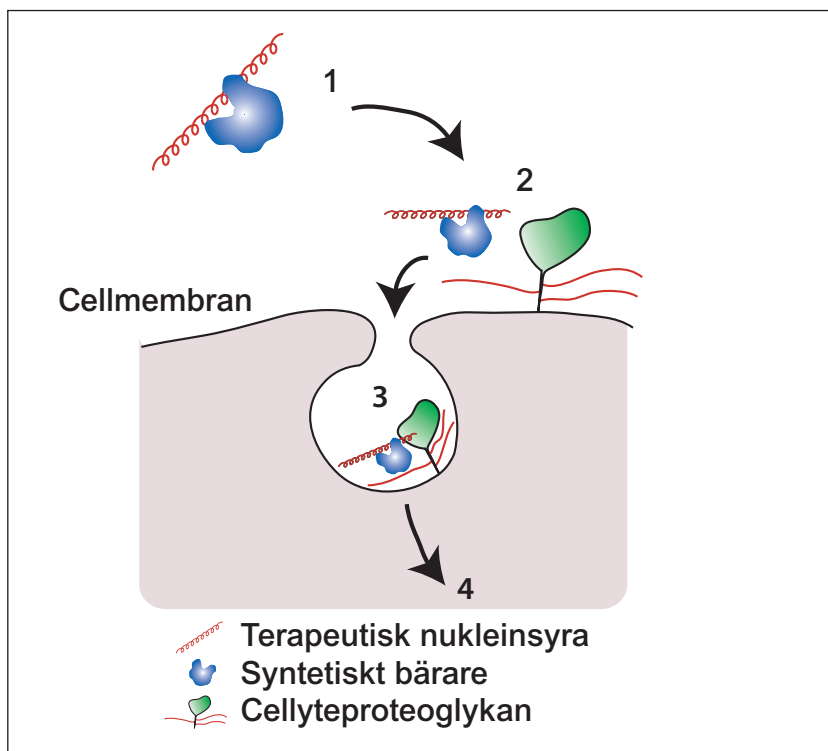
För att i detalj ta reda på hur makromolekylära läkemedel tas upp av och sorteras i tumörceller har vi utvecklat en ny teknik baserad på magnetiska nanopartiklar. Principen är att magnetiska nanopartiklar kopplade till makromolekyler tas upp genom endocytos till de specifika rum i cellens inre som vi vill kartlägga. Cellernas yttre membran slås sönder och cellens inre rum kan isoleras med magnetisk separation för vidare molekylär karakterisering (figur 3).

Med denna teknik har vi kartlagt specifika proteiner som skulle kunna ha en viktig funktion vid upptaget av nukleinsyror och andra makromolekyler i cancerceller. I en nyligen publicerad studie som visar att principen fungerar fann vi att GRP75 (glucose regulated protein 75) är en funktionell komponent i membrane raft-medierad endocytos av makromolekyler⁴.

GRP75 är ett så kallat chaperon, det vill säga ett protein som är inblandat i upprätthållandet av andra proteins tre-

"För att nukleinsyrabaserade terapier ska nå kliniken och bli till hjälp för patienten krävs ökad kunskap om hur makromolekyler tas upp och sorteras i cancerceller."

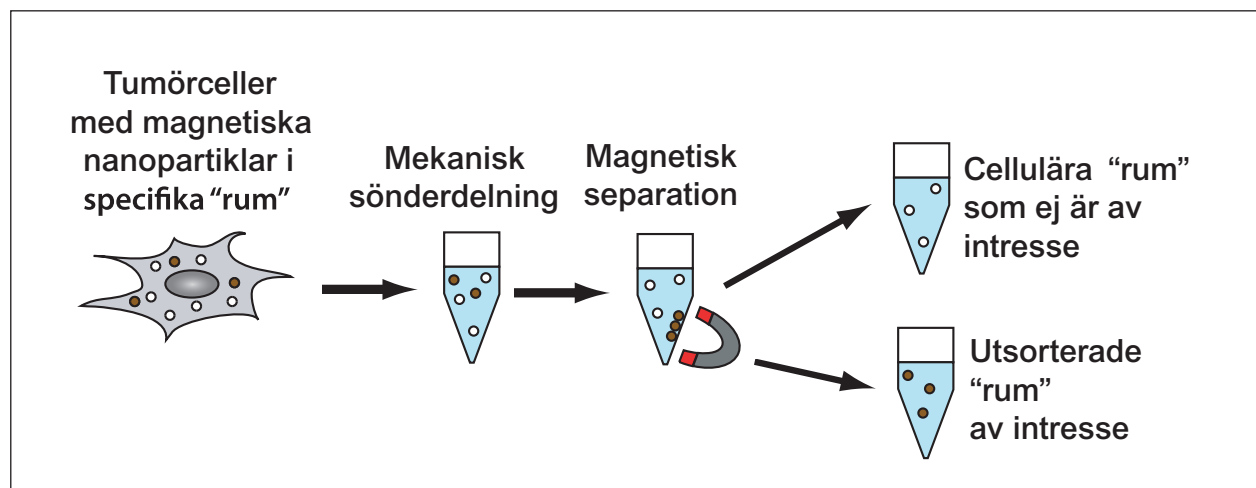
ENDOCYTOS VIA PROTEOGLYKANER



Figur 2. Endocytos av nukleinsyrabaserade läkemedel via proteoglykaner. Flera syntetiska bärare som används för att leverera nukleinsyror intracellulärt (1) har visat sig utnyttja så kallade proteoglykaner – proteiner med specifika kolhydratstrukturer – på cellens yta. Inbindning (2) av den syntetiska bäraren med sin nukleinsyralast har visat sig initiera endocytos (3) och formering av en intracellulär vesikel som innehåller proteoglykanen tillsammans med bäraren/nukleinsyralasten. Den intracellulära vesikeln transporteras sedan vidare till andra lokaliteter ("rum") i cellen (4).

Roche Onkologi





Figur 3. Sortering och karakterisering av intracellulära rum baserad på magnetiska nanopartiklar. Magnetiska nanopartiklar kopplade till makromolekyler tas upp genom endocytos till de specifika rum i cellens inre som önskas kartläggas. Cellernas yttre membran slås sönder mekaniskt och cellens inre rum kan isoleras med magnetisk separation för vidare molekylär karakterisering.

dimensionella struktur. I den aktuella studien visar vi att GRP75 dessutom har en reglerande funktion vid vissa typer av makromolekylärt upptag. Framtida projekt syftar till att vidare findissekera den molekylära anatomin hos de rum i cellen som är inblandade i makromolekylär transport.

Tekniken med magnetisk isolering av cellens inre rum skulle i princip kunna användas för att studera cellulär transport av de flesta makromolekyler. Kunskapen från dessa studier förväntas kunna utnyttjas för utvecklandet av framtidens målriktade behandlingar baserade på nukleinsyror och andra makromolekyler som utövar sin effekt inuti cellen.

En utveckling som har potential att radikalt förändra behandlingsmöjligheterna för ett stort antal av våra vanligaste tumörsjukdomar.

Referenser

1. Oh YK, Park TG. siRNA delivery systems for cancer treatment. *Adv Drug Deliv Rev.* 2009 Aug 10;61(10):850-62.
2. Belting M, Sandgren S, Wittrup A. Nuclear delivery of macromolecules: barriers and carriers. *Adv Drug Deliv Rev.* 2005 Feb 28;57(4):505-27.

3. Wittrup A, Zhang SH, ten Dam GB, van Kuppevelt TH, Bengtson P, Johansson M, Welch J, Mörgelin M, Belting M. ScFv antibody-induced translocation of cell-surface heparan sulfate proteoglycan to endocytic vesicles: evidence for heparan sulfate epitope specificity and role of both syndecan and glypican. *J Biol Chem.* 2009 Nov 20;284(47):32959-67.

4. Wittrup A, Zhang SH, Svensson KJ, Kucharzewska P, Johansson MC, Mörgelin M, Belting M. Magnetic nanoparticle-based isolation of endocytic vesicles reveals a role of the heat shock protein GRP75 in macromolecular delivery. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010 Jul 27;107(30):13342-7.

MATTIAS BELTING, DOCENT, LEG LÄK, ONKOLOGISKA KLINIKEN, SKÅNES UNIVERSITETSSJUKHUS, LUND, MATTIAS.BELTING@MED.LU.SE



JÄVSFÖRHÅLLANDEN: MATTIAS BELTING, MEDLEM I PFIZERS TRANSLATIONELLA RÅDSGRUPP FÖR BRÖSTCANCER SAMT LEO PHARMAS RÅDSGRUPP FÖR ANTI-KOAGULANTIBEHANDLING AV CANCERPATIENTER.

ANDERS WITTRUP, MEDICINE DOKTOR, LEG LÄK, ONKOLOGISKA KLINIKEN, SKÅNES UNIVERSITETSSJUKHUS, LUND, ANDERS.WITTRUP@MED.LU.SE

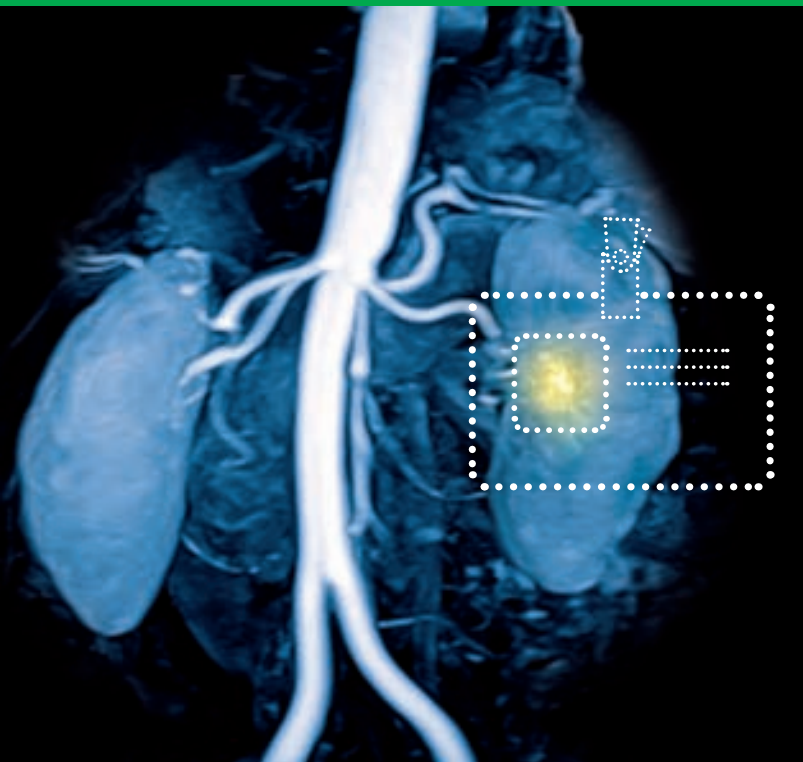


JÄVSFÖRHÅLLANDEN: ANDERS WITTRUP, INGA.

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

Vår vision för Sverige är att:

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



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

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

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

Tillsammans kan vi göra det möjligt

1422-Pfizer-02/2010-10839

AROMASIN[®]
exemestan tabletter

SUTENT[®] kapsel
sunitinibmalat

TORISEL[™]
(temsirolimus) injection

CAMPTO[®]
irinotecan





Årets fortbildningsdagar i hematologi i Örebro den 6–8 oktober omfattade en bredd av ämnen. Från en förmiddag som ägnades åt benign hematologi, över debatt om dyra läkemedel till molekylärbiologi på hög nivå. Dessutom besöktes dagarna av gäster utifrån. Italienska Christina Mecucci från Perugia höll Gösta Gharton-föreläsningen på temat genetiska tekniska framsteg och etiopiska Amha Gebremehdin från Addis Abeba berättade om sin vardag som ensam inom sitt område i ett land med 79 miljoner invånare. **Lovisa Wennström**, ordförande i fortbildningsutskottet Svensk förening för hematologi refererar här fortbildningsdagarna.



*Fortbildningsdagarna i Hematologi,
Örebro 6-8 oktober 2010*

FRÅN DYRA LÄKEMEDEL TILL UTBLICK AFRIKA

Arets fortbildningsdagar i hematologi inleddes på ett ovanligt högtidligt sätt. På onsdagskvällen hölls en Gösta Gahrton-föreläsning, där medel ur Svenska läkaresällskapets fond möjliggör en föreläsning av en internationell föreläsare till professor emeritus Gösta Gahrtons ära. **Eva Hellström-Lindberg**, som under fortbildningsdagarna valdes som ordförande för SFH (Svensk förening för hematologi),

inledde med en kort presentation över Gösta Gahrtons insatser inom såväl svensk som internationell hematologi.

Gösta Gahrton har varit en pionjär inom benmärgstransplantationer och hans forskningsintresse har varit och är fortfarande stort, forskningsfältet innefattar cytogenetik, akut myeloisk leukemi (AML), myelom och naturligtvis benmärgstransplantation. Han har dessutom varit ledare för hematologin i Hud-

dinge, och ordförande i Svensk förening för hematologi.

Eva Hellström-Lindberg beskrev hur Gösta Gahrton mycket tidigt förespråkade det som numera kallas translationell forskning, det vill säga att kunskap från patienten tas med till laboratoriet och sedan tillbaka till patienten.

GENETISKA TEKNISKA FRAMSTEG

Kvällens Gösta Gahrton-föreläsare var **Christina Mecucci**, överläkare och docent, kliniken för hematologi, Universitetet i Perugia, Italien, som föreläste under rubriken "From cytogenetics to sequencing – how genomic technologies change clinical hematology". Örebro, staden med Europas allra yngsta universitet för medicinstudier, gästades alltså av en föreläsare från ett av universiteterna med de allra längsta traditionerna av medicinutbildning.

Som bakgrund till sin föreläsning beskrev Christina Mecucci den hematologiska modellsjukdomen kronisk myeloisk leukemi (KML), där man med start i cytogenetik med vanlig kromosombandning och sedan via FISH, genanalys och sequencing fått kunskap om Philadelphia-kromosomen, fusionsgenen och tyrosinkinaset och där vi nu med avancerade läkemedel kan hjälpa patienterna på ett fantastiskt sätt.

Christina Mecucci berättade om alla tekniska framsteg inom genetiken som skett de sista 20 åren; FISH, GEP (gene expression profiling), CGH (comparative genomic hybridization), sequencing, SNP (single nucleotide polymorphism). Men hon påminde oss samtidigt om "from bench to bed", det vill säga den translationella tanken att det viktigaste



Christina Mecucci och Bertil Uggla



Jan Palmblad

ändå är kliniker med öppna ögon för sina patienter, kliniker som tar med sina observationer till laboratoriet och sedan från laboratoriet tillbaka till patienterna.

Därefter gav hon exempel på kryptiska aberrationer, det vill säga förändringar som inte ses med konventionell cytogenetik. Exempelvis translokationer som kan upptäckas med FISH, som $t(12;21)(p13;q22)$ som ses vid barn-ALL (akut lymfatiskt leukemi) och är en markör för god prognos vid sjukdomen.

Ett annat exempel på en kryptisk aberration är $FIP1L1/PDGFR\alpha$ vid HES (hypereosinofilt syndrom). Hon beskrev hur man hos en patient med NPM1-negativ AML med normal karyotyp fann en kryptisk förändring på kromosom 9, vilket resulterade i att man fann en fusionsgen $TAF1-NUP214$. Denna kryptiska förändring fann man även vid T-ALL och i deras material hade fem procent av barn och vuxna med T-ALL denna fusionsgen. Det är ännu inte klart vilket prognostiskt värde förändringen har.

Christina Mecucci berättade också om promiskuitet hos gener, det vill säga när en gen kan ha många olika partner, ett typexempel är MLL-genen vid AML. Ett annat exempel är genen $PDGFRB$ som oavsett vilken partner den har innebär samma fenotyp. Detta har gett utslag i WHO-klassifikationen där benämningen numera är "myeloid neoplasm med $PDGFRB$ -rearrangemang".

NYA EFFEKTIVA TEKNIKER

Vid andra typer av genpromiskuitet kan partnergenen förändra genuttrycket, till

"Christina Mecucci påminde oss om att AML med normal cytogenetik inte betyder AML med normala gener, bara att vi inte påvisar alla förändringar med den metoden."

exempel en partnergen med och utan homeoboxdomän kan påverka om uttrycket av genen kommer att finnas i eller utanför cellkärnan.

Vi fick också lära oss om FICTION-tekniken. Så benämns det när man kombinerar FISH och FACS. Exempelvis beskrevs hur $NUP98$ -rearrangemang kunde påvisas i alla olika prekursorer vid AML medan man vid T-ALL endast såg $NUP98$ -rearrangemang i $CD34$ -positiva celler och $CD7/CD3$ -positiva celler, det vill säga i stamceller och T-celler men inte i andra prekursorceller.

Vid T-ALL med normal eller misslyckad cytogenetik har man på Christina Mecuccis laboratorium på försök utvecklat en metod med en kombinerad interfase-FISH, CI-FISH. Med denna metod kan man hos dessa patienter studera 25 onkogen/tumöruppressorgener som en screening. Man hittade med hjälp av CI-FISH fler genetiska förändringar än man hade gjort vid konventionell cytogenetik.

Vuxna som hade normal cytogenetik i 74 procent av fallen visade sig vara normala endast i 20 procent av fallen när

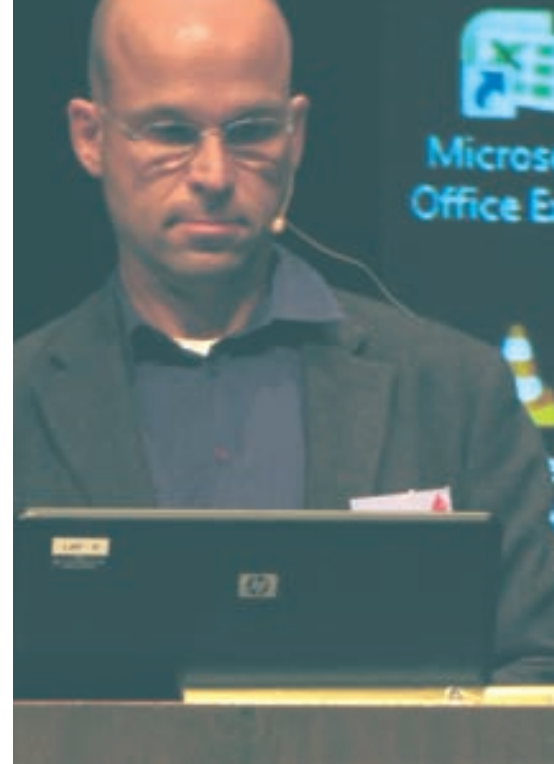
man studerade cellerna med CI-FISH. På barn kunde man påvisa genetiska förändringar hos 95 procent där konventionell cytogenetik endast fann genetiska förändringar hos 10 procent av barnen. Denna metod innebär en möjlighet att bättre karaktärisera sjukdomen.

Christina Mecucci påminde oss om att AML med normal cytogenetik inte betyder AML med normala gener, bara att vi inte påvisar alla förändringar med den metoden. Vi fick en kort genomgång av alla dessa nya markörer såsom NPM-1, CEBPA, $FLT3-ITD$, BAALC, ERG, MN1, WT1 som kan hjälpa oss att bättre prognostisera våra AML-patienter med normal karyotyp.

Efter den eleganta föreläsningen som belyste möjligheterna att bättre karaktärisera sjukdomar med ny teknologi ställdes frågor från auditoriet: "Hur vet vi då att inte dessa förändringar även finns hos friska individer?" Naturligtvis var detta svårt att svara på, men ledde



Margareta Holmström



PO Andersson

till fortsatt diskussion om teknik, möjlighet och framtid.

FÖRVÄRVADE NEUTROPENIER

På torsdagsmorgon kunde man välja mellan tre parallella "Meet the expert"-sessioner; Palliativ hematologi med **Mats Linderholm**, överläkare, Stockholms sjukhem, Hemoglobinopatier med **Gunnar Skeppner**, överläkare, barnkliniken, Örebro sjukhus och Kronisk neutropeni med **Jan Palmblad**, professor, Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge. Svårt att välja mellan tre intressanta ämnen med tre kunniga och duktiga föreläsare, men till slut valde jag att gå på Jan Palmblads session om neutropenier.

Jan Palmblad inledde morgonen med att be oss om våra fall. Alla var lite oförberedda, men från auditoriet kom frågor om en patient med leversvikt och neutropeni utan infektionsbenägenhet. Med detta fall som utgångspunkt fick Jan Palmblad igång en diskussion som berörde förvärvade neutropenier; kroniska och övergående. Det blev diskussion om vilka läkemedel som kan utlösa tillståndet och hur man ska tänka i den akuta situationen.

Jan Palmblad kunde bara nämna ett enda läkemedel som han var säker på inte utlöser neutropeni och det var Lergigan – något att fundera på.

Etniska neutropenier belystes, något som de flesta hematologer stöter på. Hur mycket ska man utreda? Tillståndet är dominant ärftligt och mest utbrett vid

etniskt ursprung från Afrika och Främre Orienten. Som jag förstod det bör man efter ett normalt benmärgsprov även utreda för autoimmunitet och fundera kring SLE (systemisk lupus erythematosus), Feltys syndrom, immunbrist och även kontrollera neutrofilantikroppar.

Intressant var att dessa patienter med etnisk neutropeni får sämre behandling med cytostatika och antipsykotika än andra patienter troligen på grund av rädsla hos behandlande läkare för de låga värdena på neutrofiler. Detta är ett helt felaktigt handläggande. De medfödda neutropenierna belystes som differentialdiagnoser. Frågor kom från auditoriet om det nya "sjukdomstillståndet" LON (late onset neutropenia) efter behandling med rituximab. Cirka 10 procent av rituximabbehandlade patienter drabbas av LON, neutropeni är oftast ganska lindrig och kan utlösas vid så varierande tidpunkt som mellan 4 och 52 veckor efter genomgången behandling.

BENIGN HEMATOLOGI

Efter Meet the expert-sessionerna öppnades mötet officiellt och vi hälsades välkomna till fortbildningsdagarna och Örebro av Bertil Ugglå, lokalt ansvarig för mötet.

Torsdagsförmiddagen var vikt åt benign hematologi. **Martin Höglund**, docent, Akademiska sjukhuset, Uppsala, modererade en fyllig session. **Rolf Billström**, docent, Kärnsjukhuset, Skövde, dissekerade och spaltade upp det svåra ämnet hemolys på ett utmärkt sätt. Rå-

det var att ta reda på om det verkligen handlar om hemolys och sedan varför det är hemolys. Allt är inte hemolys, blödning är trots allt den vanligaste orsaken till sjunkande Hb och även där ser man retikulocytos (och ibland stegring av bilirubin, LD och till och med hapto-globinkonsumtion), man kan också ha en hemolys utan retikulocytos.

Rolf Billström påminde oss om den viktiga information man får av den röda blod bilden. Hur ser erythrocyterna ut? Om man inte kan/har möjlighet att titta själv så får man tala med laboratoriet. Orsaker till hemolys då? Det finns medfödda orsaker såsom hemoglobinopatier och sfärocytos där en hemolys kan utlösas eller förvärras av en infektion, vid de förra ser man targetceller och basofil punktering i den röda blod bilden, vid den senare ses sfärocyter.

Att se sfärocyter är dock ett ospecifikt fynd och till hjälp för att ställa diagnosen hereditär sfärocytos kan man numera göra immunfenotypning för band 3 i tillägg till osmotisk resistens, som är en äldre och mer osäker metod.

Om man istället ser fragmentocyter får man inte glömma TTP (trombotisk trombocytopen purpura) där tidig behandling är livsavgörande. Andra orsaker till hemolys med fragmentering är hjärtklaffsprotoser, jättehemiangiomer, sepsis-DIC eller cancerassocierad hemolys. DAT-analysen förklarades på ett pedagogiskt vis till glädje för många. Kall och varm autoimmun hemolys diskuterades ingående. Paroxysmal köldhemo-



Eva Kimby



Maria Liljeholm

globinuri kan vi däremot glömma – enligt Rolf Billström finns den nästan inte i verkligheten utan bara i litteraturen (förutom hos barn som kan ha tillståndet övergående).

Hemolys är ett urakut, heterogent hematologiskt tillstånd där DAT-analys är ett avgörande diagnostiskt hjälpmedel.

BROKIG SYMTOMBILD FÖR PNH

Peter Johansson, överläkare, hematologen, Uddevalla sjukhus, och **Stefan Jacobsson**, överläkare, klinisk kemi, Sahlgrenska universitetssjukhuset, föreläste gemensamt om PNH (paroxysmal nattlig hemoglobinuri).

Peter Johansson berörde de kliniska bitarna, prevalens, symtom, patogenes och behandling medan Stefan Jacobsson talade om den bakomliggande biologin och diagnostiken som görs med flödescytometri. PNH orsakas av en mutation i PIG-A-genen på X-kromosomen. Genen kodar för ett enzym som behövs i syntesen av GPI (glukosfosfatidomeras).

GPI är ett ankarprotein som binder olika proteiner. Brist på GPI leder till brist på ytproteinerna CD55 och CD59. Dessa två proteiner skyddar den normala erytrocyten mot aktiverat komplement. När CD55 och CD59 saknas kan MAC (membrane attack complex, slutsteget i det aktiverade komplementsystemet) lysera erytrocyten. Hemolysen ger sedan symtom och skador på i stort sett alla organsystem och därmed den brokiga symtombild som PNH-patienterna har.

Stefan Jacobsson talade också om hur man ska tolka svaren från laboratoriet, det vill säga vad klonstorlek är och vikten av att analysen av brist på GPI-ankare görs i flera cellslag, såväl i erytrocyter, neutrofila som monocytter. Andel erytrocyter med brist på CD55 och CD59 är ett mått på hemolysen, medan andel neutrofila med brist på CD55, CD59 och FLAER är ett bättre mått på sjukdomens omfattning och andel monocytter med brist på CD55, CD59 och FLAER är med som en kontroll av analysen. FLAER är ett bakterietoxin som binder direkt till GPI-ankaret, analysen kan inte göras på erytrocyter.

Förmiddagen avslutades av **Margareta Holmström**, överläkare, koagulationscenter, Karolinska universitetssjukhuset, Solna, som mycket elegant trots kort tid hann belysa historik, patogenes och behandling av TTP och också få med två fallpresentationer av ST-läkarna **Maria Ljungqvist**, Södersjukhuset, Stockholm, och **Maria Åkvist**, Länsjukhuset, Halmstad, som ytterligare belyste ämnet.

MEDLEMMARNAS TIMME

Eftermiddagen inleddes med en debatt kring behandling av kronisk lymfatisk leukemi, KLL. **PO Andersson**, överläkare, hematologen, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg, presenterade data som talade för att man ska ge allt på en gång, medan **Karin Karlsson**, överläkare, hematologen, Skånes universitetssjukhus, Lund, förespråkade en mer

personligt utformad behandling. Föreläsarnas motsatta, och respektive något extrema, inställningar till behandlingen belyser svårigheten med KLL-behandling. Diskussionen summerades av **Eva Kimby**, docent, Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge.

Därefter avhandlades Svensk förening för hematologis aktiviteter under medlemmarnas timme. En gemensam europeisk undersökning av självskattad kunskapsnivå hos nyfärdiga specialister inom hematologi hade genomförts under året. Projektet som kallas H-net presenterades av Eva Hellström-Lindberg och är en del av EHA:s (European Hematology Association) aktiviteter för att säkerställa en god kvalitet på utbildning av hematologer och därmed en god vård av patienter.

Svenska nyblivna specialister ansåg sig ha en lägre kunskapsnivå inom ämnena benmargssvikt, morfologi och koagulation än vad nyblivna specialister i övriga Europa tyckte sig ha. Även benign hematologi verkade vara ett område där viss osäkerhet kring kunskapsnivån fanns. Det nya ST-utskottet presenterades med specialistläkare Maria Liljeholm, Umeå, som ny ordförande.

Resultaten från H-net som presenterades var översiktliga och fortsatt genomgång av dessa resultat är ett arbete för ST-utskottet som förhoppningsvis utifrån resultaten kan få idéer kring hur ST-utbildningen av hematologer kan förstärkas. Ett sätt att förbättra ST-utbildningen är de ST-kurser som Svensk för-



Hamdy Hassan Omar

ening för hematologi startade hösten 2009. **Björn Andreasson**, överläkare, hematologen, Uddevalla sjukhus, rapporterade från årets kurs om myelodysplastiska syndrom (MDS) som hölls i anslutning till utbildningsdagarna.

Kurskritiken från ST-läkarna var återigen mycket fin.

ÅRETS AVHANDLING TILL KI

Sedan var det dags för det återkommande inslaget Årets avhandling. Nio avhandlingar hade inkommit för bedömning, vilket var rekordmånga, fem från Karolinska, två från Lund, en från Umeå och en från Göteborg. Avhandlingarna presenterades kort av **Rose-Marie Ammini**, utbildningsutskottets nya hematopatologrepresentant, som sedan avslöjade att priset för årets avhandling i år tilldelas **Hamdy Hassan Omar** från Karolinska institutet, Huddinge, för avhandlingen "Strategies for management of EBV and adenovirus infections after allogeneic stem cell transplantation".

Pristagaren höll sedan en 20 minuters presentation över delarbetena i avhandlingen. I ett delarbete hade man i ett material med 344 svenska patienter som allogentransplanterats 2002–2006 undersökt incidensen av adenoviremi, 17 patienter hade viremi och 42 procent av dem blev sjuka. Man kunde påvisa viremin flera veckor innan symtom, kanske skulle man starta preemtiv behandling även vid adenoviremi.

I nästa arbete följde man 97 patienter (77 vuxna och 20 barn) från Karolinska

och Sahlgrenska med provtagning för adenovirus och parvovirus veckovis i 9 veckor och sedan vid 3, 6 och 12 månader. Fem procent fick adenoviremi men ingen utvecklade sjukdom. Riskfaktorer för att utveckla viremi var MDS och transplantation med benmärg.

transplantation och signaleringen var sänkt i T-celler.

KML OCH NATIONELLA RIKTLINJER

Torsdagen avslutades av **Johan Richter**, överläkare, hematologen, Skånes universitetssjukhus, Lund, och ordförande i

"Svenska nyblivna specialister ansåg sig ha en lägre kunskapsnivå inom ämnena benmärgssvikt, morfologi och koagulation än vad nyblivna specialister i övriga Europa tyckte sig ha."

I det tredje delarbetet hade man följt patienter med hög risk att utveckla posttransplantationslymfom utlöst av Epstein-Barrvirus (EBV-positiv PTLD). Studiegruppen som monitorerades för EBV bestod av 131 transplanterade patienter där 53 bedömdes som högrisk och 78 som lågrisk. Till detta hade man en historisk kontrollgrupp med 150 patienter där 53 var högrisk och 97 var lågrisk.

I studiegruppen utvecklade 5,6 procent av högriskpatienterna PTLD och 1,9 procent dog i PTLD, i kontrollgruppen var siffrorna högre 9,4 procent respektive 5,7 procent. Monitoreringen verkade vara gynnsam. I den sista studien hade man undersökt IL-7-signalering hos patienter med PTLD efter allogen-

svenska KML-gruppen som talade om just KML. En nypublicerad rapport från svenska KML-registret 2002–2006 visade att behandlingen av de 85 patienter som insjuknar årligen i Sverige är spridd på 60 olika sjukhus i landet. Torts att behandlingen är spridd är resultaten goda med en skattad femårsöverlevnad i kronisk fas på 80,7 procent, i accelererad fas/blastkris 42,7 procent, vilket står sig väl i jämförelse med internationella studier.

De nationella riktlinjerna diskuterades med nya gränser för vad som ska bedömas som optimalt svar på imatinib-behandling och vad som är svikt. Att känna till nivån på det molekylära svaret är viktigt för behandlingsutvärdering och det pågår ett arbete på laboratorier som utför analysen med en standar-



Josefina Dykes



Amha Gebremehedin

disering av svaren på bcr-abl-nivåerna till den internationella standarden (IS).

Uppsala är nationellt referenslaboratorium för standardiseringen. Umeå, Stockholm och Lund besvarar numera sina bcr-abl-analyser på det nya sättet och övriga laboratorier är på väg att förändra sina svarsrutiner, så att hela landet kommer att få analysvar på samma standardiserade sätt inom en snar framtid. Andra generationens tyrosinkinas-hämmare (TKI) är beprövad behandling vid imatinibsvikt, men nu är preparaten också godkända för första linjens behandling i USA och ansökan för denna indikation är inlämnad i Europa.

Flera svenska center deltar i ENE-ST1st-studien där nydiagnosticerade KML-patienter i kronisk fas behandlas med nilotinib från start. Primär endpoint är behandlingssvar vid 18 månader. En annan studie som pågår i Sverige och Norden är NordCML006 där samma patientgrupp behandlas med dasatinib eller imatinib från start. Där jämför man andelen Ph-positiva celler i stamceller (CD34-positiva/CD38-negativa). Även här fick vi fallpresentationer från två ST-läkare, **Anna Lübking**, ST-läkare, hematolog, Skånes universitetssjukhus, Lund, och **Anna Thunström Salzer**, ST-läkare, hematologen, Umeå universitetssjukhus.

På torsdagskvällen hölls middag med dans på Örebro slott, en fantastisk inramning till god mat, många tal, besök av två historiska kändisar, Lasse-Maja och Jean-Baptiste Bernadotte, som vi-

sade sig ha ett oväntat samröre med varandra – nämligen festsalen. Det mest uppskattade inslaget under kvällen var dock utan tvekan Örebrohematologernas sång- och dansnummer med anspelning på hygien, publiken kunde inte få nog.

GÄST FRÅN ADDIS ABEBA

På fredagsmorgonen fortsatte programmet med **Anders Själänder**, överläkare, medicinkliniken, Sundsvalls sjukhus, som föreläste om venös tromboembolism och de nya läkemedel som är på väg inom koagulationsområdet.

Därefter fick vi en grundläggande och utförlig genomgång av transfusionsmedicin av **Josefina Dykes**, överläkare, transfusionsmedicin, Skånes universitetssjukhus, Lund. Föreläsningen som var mycket matnyttig hade föreslagits av ST-utskottet. **Ulrik Overgaard**, ST-läkare, hematologen, Skånes universitetssjukhus, Lund, presenterade en TTP-patient som dessutom drabbades av TRALI (transfusion related acute lung injury). TRALI är en troligen underdiagnostiserad form av transfusionskomplikation, vanligast till plasmatransfusion.

Vi hade sedan en mycket långväga gäst, **Amha Gebremehedin** från Addis Abeba University, Etiopien. Han berättade om sin verksamhet som enda hematolog i ett land med 79 miljoner invånare, det tredje största landet i Afrika där 80 procent av befolkningen bor på landsbygden och 86 procent av befolkningen har tillgång till basal sjukvård. Läkartätheten är 1 på 20 000 invånare

och sjukskötersketätheten är 1 på 3000 invånare. Livslängden är 53,4 år hos män och 55,4 år hos kvinnor. Prevalensen av hiv i befolkningen är 2,1 procent.

Doktor Amha Gebremehedin arbetar på ett sjukhus i Addis Abeba, det enda sjukhus som har hematologiklinik i landet. Han brukar ta emot cirka 150 patienter per vecka och cirka 35 behandlas med kemoterapi varje vecka. Sjukhuset har 70 ST-läkare i internmedicin och en hematolog, ytterligare en läkare är just nu i Toronto och genomför sin hematologutbildning.

Kliniken hade mellan år 2002 och 2006 tagit emot 160 patienter med benigna tillstånd, där den övervägande delen led av järnbristanemi men även sex patienter med aplastisk anemi fanns i denna grupp. Under samma tid skötte man 104 blödarsjuka där 12 patienter led av hemofili B och 46 led av hemofili A, hos de övriga 44 visste man inte vilken typ av hemofili de hade. Man hade även 14 patienter med von Willebrands sjukdom.

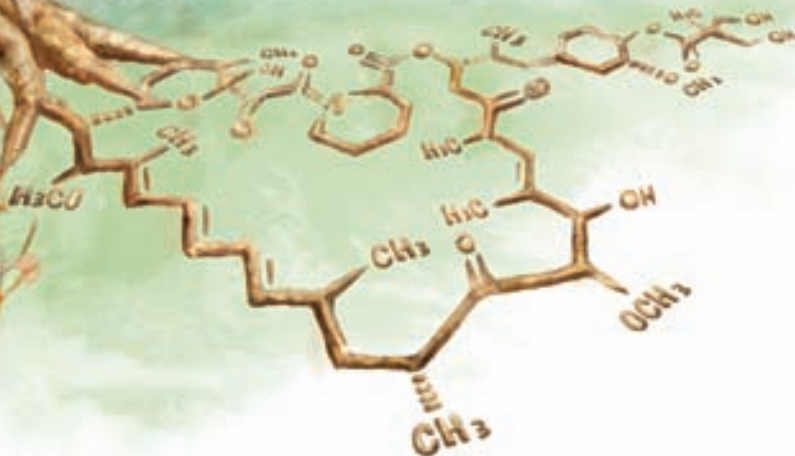
Av de myeloida maligniteterna är den övervägande delen KML. På kliniken sköttes 236 KML-patienter där diagnos hade satts utifrån morfologi. På 202 av patienterna hade man dessutom påvisat Ph-positivitet med hjälp av laboratorier i Sydafrika och Tyskland. Till och med år 2004 hade man bara haft tillgång till palliativ behandling, men med hjälp av GIPAP (glivec international patient assistance program) hade man just nu 210 patienter som behandlades med Glivec.



Wyeth

- är nu en del av Pfizer

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



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

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

Torisel (temsirolimus)

Avancerad njurcancer

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

Mantelcellslymfom

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

ATC kod: L01X E09 EF, Rx

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

Senaste översyn av produktresumé: 2010-01-25

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

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

M10025TOR.SV



Eva Nilsson-Bågenholm, Bengt Curman, PO Andersson och Olle Linder

Doktor Amha Gebremehdin var i Sverige bland annat för att göra reklam för ett utbytesprogram där svenska läkare inbjuds att delta. Tanken är att starta ett utbildningsprogram i hematologi från hösten 2011 där svenska specialister kan delta i utbildningen av ST-läkare i Etiopien.

En förhoppning finns om att starta ett utbytesprogram där ST-läkare från de båda länderna kan lära sig mer genom auskultationer vid varandras kliniker. Det låter spännande och givande för alla parter, flera svenska kollegor talade intresserat om möjligheten. Om man är intresserad av att delta kan man kontakta Mats Merup eller Daniel Tesfa, Hudinge, som är engagerade i projektet.

MÅNGA KRÅNGLIGA PROTOKOLL

Sedan ett mycket tvärt kast – från etiopisk hematologi till en debatt om dyra läkemedel och hur dessa används i Sverige. Myelombehandlingen och hur olika man använder de nya dyra läkemedlen i olika delar i landet var i fokus för nästa debatt. **Olle Linder**, sektionschef, hematologen, Örebro universitetssjukhus, var moderator och i debatten deltog **P O Andersson**, sektionschef, hematologen,

Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg, **Bengt Curman**, gastroenterolog med intresse för läkemedelsfrågor från Örebro och **Eva Nilsson-Bågenholm**, ordförande i Läkarförbundet. Det blev en spännande debatt som belyste dessa svåra frågor och verkligen engagerade publiken. Kanske hade mer tid behövts för ämnet, men en sak som diskuterades var den skeva fördelningen av hur preparaten används i olika delar av landet. Över- eller underanvändning av preparaten är svårvärderad och uppföljning krävs, kanske kopplat till kvalitetsregistren.

Mats Jerkeman, överläkare, onkologen, Skånes universitetssjukhus, Lund, visade oss data från lymfomregistret angående diffusa storcelliga B-cellslymfom. Två ST-läkare **Anna Nilsson**, hematologen, Östra sjukhuset, Göteborg, och **Malin Hultcrantz**, hematologen, Karolinska universitetssjukhuset, Solna, presenterade fall i anslutning till föreläsningen.

Mötet avslutades med en föreläsning av **Helene Hallböök**, överläkare, hematologen, Akademiska sjukhuset, Uppsala och ordförande i ALL-gruppen, som förklarade varför ALL-behandlingen nu-

mera innebär så många olika krångliga protokoll. Jo, naturligtvis är det för att förbättra resultaten för våra patienter. Positiva men mycket preliminära data från patienterna 18–45 år som inkluderats i NOPHO-protokollet presenterades. Av alla 411 patienter (även barn) som hittills har inkluderats har 100 procent nått komplett remission (CR). Patienter 15–45 år har en event-free survival på 87 procent vid 26 månader.

Som vanligt bjöd fortbildningsdagarna på ett fullspäckat och lärorikt program med duktiga föreläsare. Dessutom fanns tillfälle till trevlig social samvaro där kontakter knyts över landet.

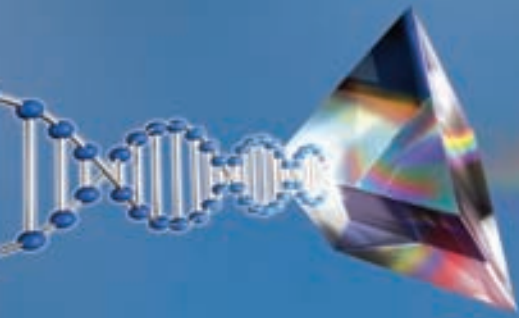
Tack Bertil Uggla och Örebro för ett givande möte och tack till alla föreläsare och ST-läkare.

Nästa års fortbildningsdagar kommer att gå av stapeln i Uddevalla den 5–7 oktober 2011, då med presentation av abstrakter – en nyhet på programmet. Förhoppningen är att såväl erfarna forskare som ST-läkare som gör projekt inom ramen för sin ST-utbildning ska skicka in bidrag som kan ge inspiration till hematologi-Sverige.

LOVISA WENNSTRÖM, ORDFÖRANDE I FORTBILDNINGSDAGARNAS UTSKOTTET, SVENSK FÖRENING FÖR HEMATOLOGI, SPECIALISTLÄKARE, HEMATOLOGEN, SAHLGRENKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, LOVISA.WENNSTROM@GREGION.SE



Go from Strength to Strength. Partner with MSD Oncology



MSD Oncology

Combining our strengths. Sharing our
success. Inspiring by innovation

... forskning



YOUR IDENTITY???

[SITE REQUIREMENTS](#)

[INSTALLING CODE-READER](#)

[ADSL/VIDEO](#)

[STILL HAVING PROBLEMS?](#)

:::Processing Identification:::

:::STATUS:::

:::check spelling:::

:::Proceed:::

NORDCAN – nordisk cancerstatistik på nätet

De nordiska cancerregistren samarbetar i många avseenden och i somras publicerades en stor genomgång av canceröverlevnad i Norden. Här presenterar Åsa Klint, registeransvarig på Cancerregistret, Socialstyrelsen, den omfattande statistikdatabasen NORDCAN, som snart även kommer att innehålla en modul med statistik över canceröverlevnad. Genom animerade kartor kan användaren på bara 30 sekunder få en överblick över utvecklingen av cancerförekomst och dödlighet i Norden.

De nordiska cancerregistren är sedan lång tid tillbaka en guldgruva med information av hög kvalitet. Den sammanlagda befolkningen i Norden uppgår till närmare 25 miljoner invånare och sammanlagt ställs mer än 130 000 cancerdiagnoser årligen. Antalet forskningsprojekt som utgått från cancerregisterdata och som publicerats i vetenskapliga tidskrifter genom åren är oerhört stort och de nordiska cancerregistren har gemensamt genomfört flera projekt med ekonomiskt stöd från Nordiska cancerunionen. Det handlar om trender i cancerförekomst, geografiska variationer i cancerutbredning (så kallade canceratlaser), prediktion av förekomst och dödlighet av cancer, canceröverlevnad, åtgärdbar cancer och utvärdering av screeningverksamhet.

GEMENSAM NORDISK DATABAS

Cancerstatistik i form av förekomst, mortalitet, prevalens och överlevnad utgör i kombination med studier av riskfaktorer och utvärdering av behandling och vård en solid grund för cancerplaner och för

att identifiera åtgärder för förbättring och utvärdering av dessa åtgärder.

De nordiska cancerregistren såg ett behov av ett omfattande och samtidigt lättillgängligt grafiskt och statistiskt verktyg för att göra deskriptiva epidemiologiska analyser och idén att utveckla statistikdatabasen NORDCAN föddes. Första versionen lanserades år 2002 med målsättningen att tillhandahålla en gemensam nordisk statistikdatabas med jämförbar och uppdaterad cancerstatistik, som presenteras på ett användarvänligt sätt och som tillgodoser de flesta behov.

Målgruppen är beslutsfattare, intresseorganisationer, den medicinska professionen, forskare, journalister och den intresserade allmänheten. Allt sedan starten har projektet drivits av Association of the Nordic Cancer Registries (ANCR) och International Agency for Research on Cancer (IARC) med ekonomiskt stöd från Nordiska cancerunionen (NCU).

Data levereras från vart och ett av de nordiska cancerregistren varpå databasen och programmen utvecklats i samarbete

med IARC. Projektet drivs av representanter från dessa organisationer – för Sveriges del cancerregistret på Socialstyrelsen – som möts regelbundet för att diskutera datakvalitet och vidareutveckling av databasen.

I den här artikeln, som utgår från en nyligen publicerad artikel i *Acta Oncologica*¹, beskrivs version 3.7 av NORDCAN. Statistikdatabasen nås via www.ancr.nu

Samtliga nordiska länder har en befolkningsbaserad cancerregistrering sedan lång tid tillbaka. Danmark har det äldsta cancerregistret som startade 1942, och i Norge, Finland och på Island grundades registren under tidigt 1950-tal. Sveriges cancerregister startades 1958. Det föreligger uppgiftsskyldighet av nyupptäckta tumörer i samtliga nordiska länder och en systematisk undersökning och jämförelse av registren sammanställdes för några år sedan². En hög täckningsgrad av incidenta fall har rapporterats i ett antal artiklar i vetenskapligt granskade tidskrifter, för Sveriges del senast i en artikel i *Acta Oncologica*³.

VERSION AV ICD SOM ANVÄNTS I DE NORDISKA CANCERREGISTREN ÖVER TID

Land	ICD-7	ICD-9	ICD-O/1	ICD-O/2	ICD-O/3
Danmark	1943–1977		1978-2003		2004 -
Finland	1952-				Cirka 2007-
Färöarna				1960-	
Island	1955-1979	1980-1982	1983-1990	1991-2002	2003-
Norge	1952-1992			1993-	
Sverige	1958-1992			1993-2004	2005-

Tabell 1. Versioner av ICD (International classification of diseases) som använts för kodning i de nordiska cancerregistren över tid.

I samtliga nordiska länder finns även ett nationellt dödsorsaksregister som registrerar den fastställda dödsorsaken för alla avlidna personer och i alla länder utom Sverige används dödsorsaksregistret för att identifiera och komplettera cancerregistret med cancerfall som annars inte rapporterats. Svensk lagstiftning medger i dagsläget inte att information från dödsorsaksregistret används för att identifiera och eftersöka cancerfall till cancerregistret.

JÄMFÖRBARA DATA

Ända sedan 1950-talet har det funnits ett nära samarbete och informationsutbyte mellan de nordiska cancerregistren. En förutsättning för att kunna jämföra cancerförekomst mellan länder över tid är ett enhetligt kodsyst. Under många år användes sjunde utgåvan av ICD (International classification of diseases, ICD-7) och även efter att nya versioner av ICD tillkommit, liksom ICD-O (International classification of diseases for oncology), har diagnoserna i registren översatts till den ursprungliga versionen för att kunna följa trender över tid och säkerställa jämförbarhet mellan länderna.

Grundtesen har således varit att data är jämförbara, men vissa oväntade resultat vid jämförelse av canceröverlevnad ledde till en systematisk genomgång för att belysa likheter och skillnader mellan registren².

Tabell 1 visar en översikt över de kodsyst som använts i respektive land och period. Cancerdiagnoser kodas i dag enligt ICD-O/2 och ICD-O/3 i de nordiska

cancerregistren. IARC har tagit fram en internationell standard där cancerdiagnoser översatts till ICD-10. Det är denna som, liksom IARC:s regler för multipla tumörer, tillämpas i NORDCAN, vilket förklarar varför statistiken ibland skiljer sig något från den nationella statistiken i respektive land.

I NORDCAN:s cancerlexikon presenteras de grupper, baserade på ICD-10, som statistiken redovisas för (tabell 2). Trots de nämnda ansträngningarna att ta fram jämförbara data mellan länderna har det varit nödvändigt att gruppera vissa diagnoser. Ändå kvarstår vissa skillnader, framför allt på områdena urinblåsa, icke-melanoma hudtumörer samt hjärna och centrala nervsystemet.

För urinblåsa beror skillnaderna på i vilken utsträckning man registrerat icke-invasiva tumörer. Danmark inkluderade basalcellscancer i icke-melanoma hudtumörer under perioden 1943-1977 vilket medför att data inte kan jämföras med övriga nordiska länder. Beträffande hjärna och centrala nervsystemet har registren i viss utsträckning haft olika regler för registrering av benigna och ospecifierade tumörer.

Mortalitetsstatistiken är baserad på information om underliggande dödsorsak i ländernas dödsorsaksregister med undantag för Finland som i cancerregistret även registrerar om patienten dog till följd av den aktuella cancerdiagnosen. I NORDCAN finns en förteckning över vilket kodsyst som använts under olika perioder. Ett översättningssystem, motsvarande det som används för cancer-

registret har gjorts även för dödsorsaker för att kunna redovisa jämförbara data över tid.

Snabba förändringar i incidens och mortalitet är ofta ett tecken på en förändring i kodningspraxis i ett register. Mer detaljerad information om kodningspraxis i respektive land återfinns i den systematiska genomgången av de nordiska cancerregistren².

TILLGÄNGLIG STATISTIK

Incidens och mortalitet Definitionen av incidens i NORDCAN är antalet nya cancerfall i en viss befolkningsgrupp under en definierad tidsperiod och mortaliteten motsvarar antalet dödsfall. Det uttrycks vanligtvis på cancerområdet som antalet per 100 000 personår (en rat). I NORDCAN redovisas incidensen totalt och i femårskategorier, och den åldersspecifika incidensen motsvarar ungefär den genomsnittliga risken att insjukna i cancer i den åldern.

Åldersfördelningen i en befolkning varierar över tid men även mellan olika befolkningar och av den anledningen kan en ojusterad incidens eller mortalitet vara vilseledande vid jämförelser. Åldersstandardisering enligt en fördefinierad åldersstruktur (en så kallad standardpopulation) används då. Den åldersstandardiserade raten (ÅSR) är alltså den rat som skulle observerats i en befolkning om den haft standardpopulationens åldersfördelning. Den beräknas som ett viktat medelvärde av de åldersspecifika raterna. I NORDCAN används vikter från tre standardpopulationer: Världen, Europa och Norden.

Den kumulativa risken att insjukna (eller avlida) före en viss ålder är ett annat användbart mått för jämförelse mellan länder och över tid. Detta mått ska tolkas som risken att få en cancerdiagnos före en viss ålder under förutsättningen att cancer är den enda möjliga dödsorsaken. Detta mått blir således mindre tillförlitligt vid höga åldrar.

Prevalens Prevalensen av en viss cancer definieras som antalet personer i en befolkning som lever vid en given tidpunkt (vanligtvis den 31 december varje år) efter att ha fått en cancerdiagnos. I NORDCAN redovisas både den totala och flera partiella prevalenser: ett-årsprevalens är samtliga personer som

NORDCAN:S CANCERLEXIKON BASERAT PÅ ICD-10

ICD-7	ICD-10	Beteckning
140	C00	Läpp
140-8	C00-14	Läpp, munhåla och svalg
141	C01-02	Tunga
143-4	C03-06+C46.2	Mun
142	C07-08	Spottkörtel
145-8	C09-14	Svalget
150	C15	Matstrupe
151	C16	Magsäck
152	C17	Tunntarm
153	C18	Tjocktarm
153-4	C18-21	Tjock- och ändtarm
154	C19-21	Ändtarm och anus
155.0	C22	Lever
155.1	C23-24	Gallblåsa och gallvägar
157	C25	Bukspottkörtel
160	C30-31	Näshåla och bihålor
161	C32	Struphuvud
162.0,1,8	C33-34	Lunga (inkl. luftstrupe och luftrör)
162.2	C38.4+C45.0	Lungsäck
196	C40-41	Skelett
190	C43	Malignt melanom i huden
191	C44+C46.0	Hud, icke malignt melanom
197	C49+C46.1	Bindväv, muskler och annan mjukvävnad
170	C50	Bröst
176	C51-52,C57.7-9	Övriga kvinnliga könsorgan
171	C53	Livmoderhals
172	C54	Livmoderkropp
173-4	C55+C58	Livmoder, ospecificerat ställe
175	C56,C57.0-4	Äggstock, äggledare och breda livmoderbanden
179	C60+C63	Penis och övriga manliga könsorgan
177	C61	Prostata
178	C62	Testikel
180	C64	Njure inklusive njurbäcken
181	C65-68+D09.0+D41.4	Urinblåsa och övriga urinvägar
192	C69	Öga
193	C70-72+D32-33+D42-43	Hjärna och övriga nervsystemet
194	C73	Sköldkörteln
201	C81	Hodgkins lymfom
200+202	C82-85,C96	Non-Hodgkins lymfom
203	C90	Multipelt myelom
204	C91-95	Leukemi
204.0-2,8	C91-95\C9X.0	Övriga leukemier
204.3	C91.0+C92.0+C93.0+C94.0+C95.0	Akut leukemi
140-204\191	CXX.X\ (C44+C46.0)+D09.0+D41.4+D32-33+D42-43	Samtliga lägen utom icke malignt melanom i huden

Tabell 2. Cancerlexikonet i NORDCAN visar gruppering av diagnoser baserat på ICD-10.

fått sin cancerdiagnos under ett visst år och fortfarande är i livet vid slutet av det aktuella året.

Motsvarande redovisas även för tre, fem och tio år. För många cancerdiagnoser motsvarar dessa partiella mått relevanta stadier av cancerbehandlingen; initial behandling (ett år), klinisk uppföljning (tre år) och bot (fem år). Långa

tidsserier av data behövs för beräkning av total prevalens och i NORDCAN redovisas detta mått från 20 år efter registrets start.

Utöver det absoluta antalet prevalenta patienter med en viss cancerdiagnos tillhandahåller NORDCAN även andelen patienter vid en given tidpunkt i en befolkning som tidigare fått cancerdiagno-

sen. Detta presenteras som antalet personer per 100 000 levande i befolkningen. Detta mått kan också åldersstandardiseras med tidigare nämnda standardpopulationer för att möjliggöra jämförelser mellan länder över tid.

Tidstrender För ovanliga cancerdiagnoser kan slumpmässig variation i antalet diagnostiserade eller avlidna perso-

ner försvåra utvärdering av trender över tid. I NORDCAN finns möjlighet att utjämna resultaten över tre eller fem år genom beräkning av glidande medelvärden. Figur 1 illustrerar den visuella skillnaden i levercancerincidens mellan årsspecifika data och när femårsutjämning tillämpats.

Den årliga procentuella förändringen är också ett mått som kan användas för att utvärdera trender över tid. Det beräknas genom att tillämpa en regressionsmodell på det logaritmerade värdet som man är intresserad av (antal eller rat) över tid.

Cancerförekomst kan variera över kalendaritid såväl som mellan generationer. I NORDCAN finns ett verktyg som grafiskt illustrerar dessa båda trender, det vill säga periodeffekt per åldersgrupp respektive födelsekohorteffekt.

Via NORDCAN länkas till animerade kartor som på 30 sekunder ger en överblick över utvecklingen av cancerincidens och mortalitet sedan tidigt 1970-tal. Dessa kartor är ett kraftfullt redskap när man vill nå ut med ett budskap på kort tid.

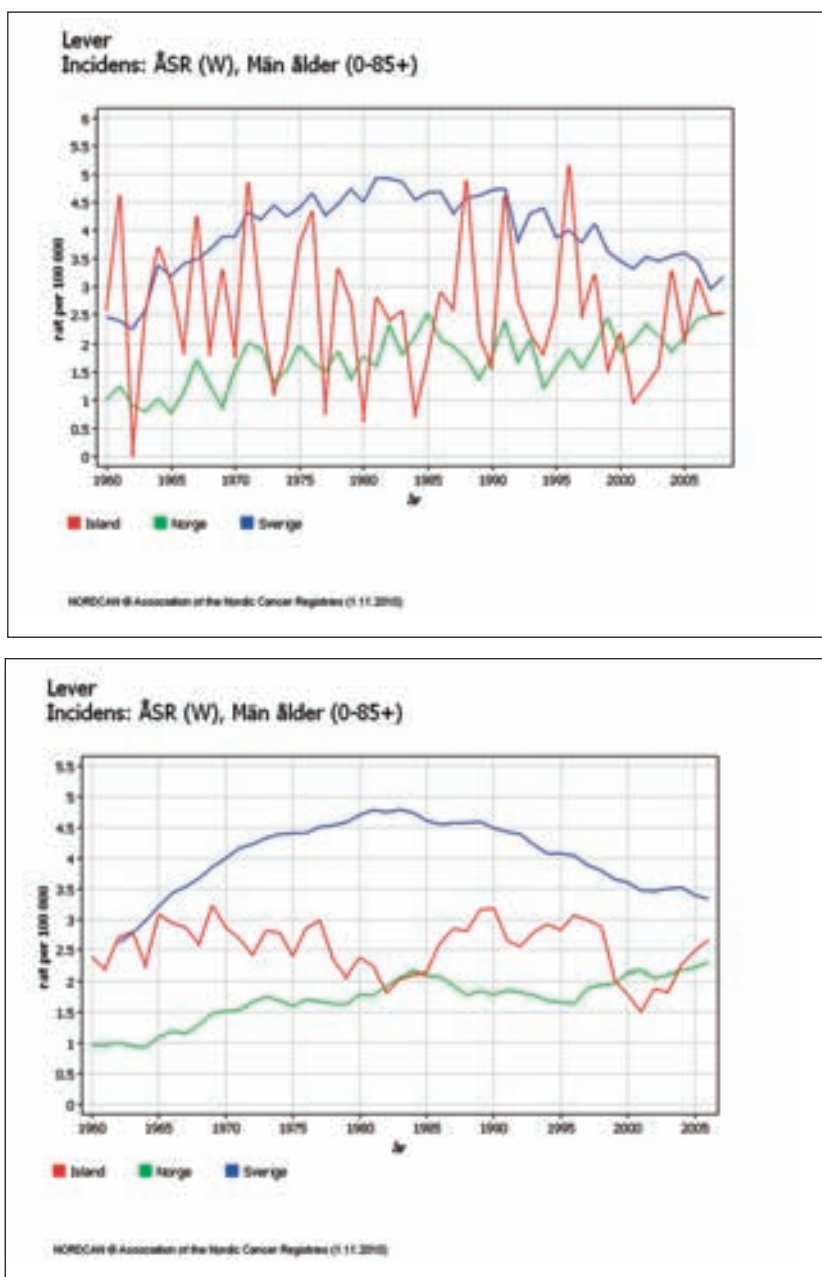
I NORDCAN redovisas data antingen i tabeller som kan exporteras till pdf-format, alternativt till textfil för vidare användning/analys i andra program eller till ett bildformat som kan sparas direkt. Bilderna kan även skrivas ut direkt eller kopieras för användning i till exempel en powerpointpresentation.

Prediktioner En modul för prediktion på kort (fem år) respektive lång (upp till tjugo år) sikt av incidens och mortalitet finns tillgänglig för samtliga cancerformer utom bröst och prostatacancer där det starka sambandet med intensiteten i screeningaktivitet undergräver validiteten i prediktionen.

De statistiska metoder som används för prediktioner finns beskrivna i NORDCAN med referenser. Användaren väljer kombination av land, cancerform, kön, datatyp (incidens/mortalitet) och sista år vars data ska användas i prediktionen, varpå resultatet presenteras i både tabellform och grafiskt för hela befolkningen respektive i femårs åldersklasser.

Dessutom beräknas hur stor del av den prognosticerade ökningen/minskningen som beror på förändring i befolkningsstrukturen (till exempel en åldran-

LEVERCANCERINCIDENS MED OCH UTAN FEMÅRSUTJÄMNING



Figur 1. I NORDCAN finns möjlighet att utjämna resultaten över tre eller fem år genom beräkning av glidande medelvärden. Här exempel på femårsutjämning av levercancerincidensen.

de befolkning) respektive en förändring i risk att utveckla cancerformen.

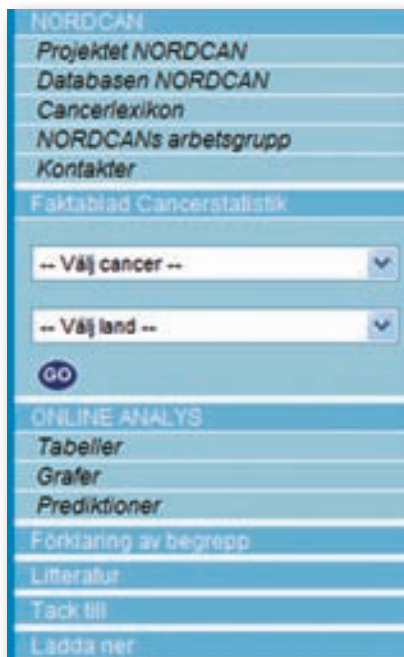
EN INTRODUKTION MED EXEMPEL

Statistikdatabasen NORDCAN beskriver incidens, mortalitet och prevalens av cancer i de nordiska länderna från registrens början till den mest uppdaterade information som finns tillgänglig. Informationen finns uppdelad på kön, kalenderår och ålder vid diagnos samt per födelsekohort. Databasen uppdateras två gånger

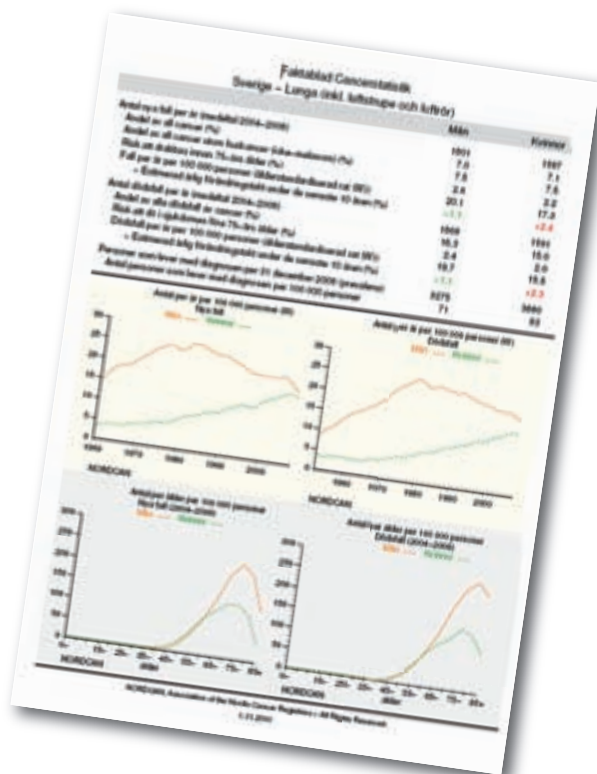
per år och baseras på aggregerade data.

NORDCAN finns översatt till samtliga nordiska språk och engelska. Menyn (figur 2) i vänsterkanten på hemsidan innehåller dokumentation av den information som finns tillgänglig i NORDCAN, faktablad med cancerstatistik, onlineanalys och förklaring av begrepp som används.

Faktablad i pdf-format finns tillgängligt för samtliga kombinationer av land och cancerform och ger sammanfattande



Figur 2. NORDCAN:s huvudmeny



Figur 3. Faktablad med cancerstatistik för lungcancer i Sverige.

aktuell cancerstatistik i form av incidens och mortalitet för den senaste femårsperioden (liksom för den procentuella förändringstakten i dessa båda), risken att få en cancerdiagnos eller att avlida till följd av sin cancerdiagnos, prevalens vid utgången av den aktuella incidensperioden samt den relativa fem- respektive tioårsöverlevnaden.

Faktabladet innehåller även grafer som visar tidstrender och åldersspecifik fördelning av incidens och mortalitet. Figur 3 visar aktuellt faktablad för lungcancer i Sverige.

Onlineanalysen tar fram resultat i form av tabeller eller grafer, och undermenyer kommer fram vid klick på endera av dem. Figur 4 visar urvalet av ta-

beller och grafer som kan produceras i NORDCAN. Tabeller kan sparas i pdf-format, alternativt som textfiler för vidare bearbetning i annat program. Graferna kan kopieras och användas i andra program.

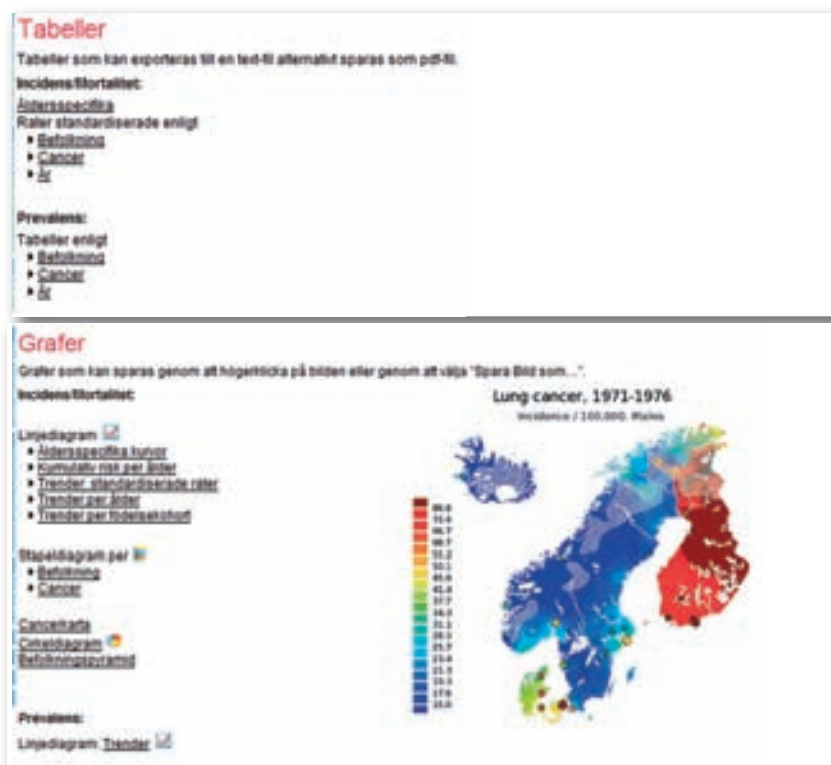
I figurerna 5-7 visas några exempel där utvecklingen har en någorlunda tydlig förklaring.

- Lungcancerincidensen i figur 5 speglar rökvanor i Sverige och Finland, där finska män tidigt rökte i större utsträckning än svenska män, men vi vet också att det förebyggande arbetet började tidigare i Finland vilket också resulterade i en tidigare vändning än i Sverige.

För svenska kvinnor ser vi fortfarande en oroväckande trend där förekomsten av lungcancer snart ser ut att vara på samma nivå som för svenska män.

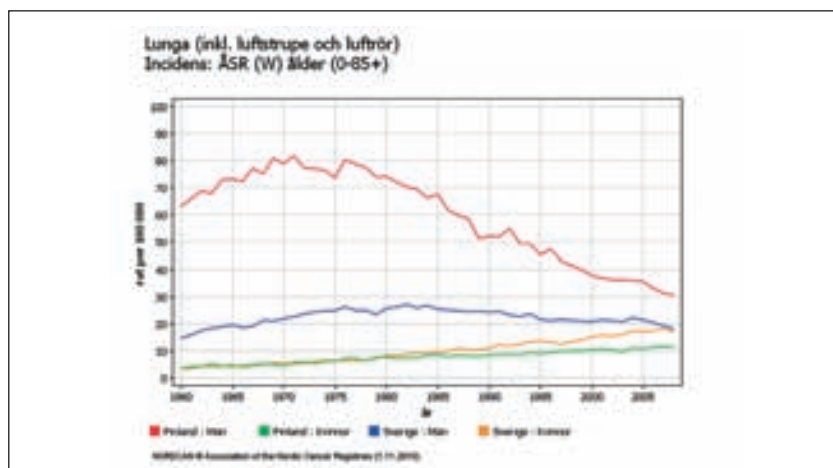
- Bröstcancerscreening erbjuds numera till kvinnor i samtliga nordiska länder. När en screeningverksamhet startar upptäcks fler tumörer i ett tidigare stadium vilket återspeglas i figur 6 genom en tydlig puckel i de åldersintervall där screeningen görs (framförallt i åldrarna 50–59 och 60–69) under tidigt 1990-tal följt av en nedgång i incidensen i nästa åldersgrupp (70–79).

- Förekomsten av testikelcancer har kontinuerligt ökat under många år men sedan effektivare behandling infördes i slutet på 1970-talet har dödligheten minskat märkbart, vilket visas i figur 7.



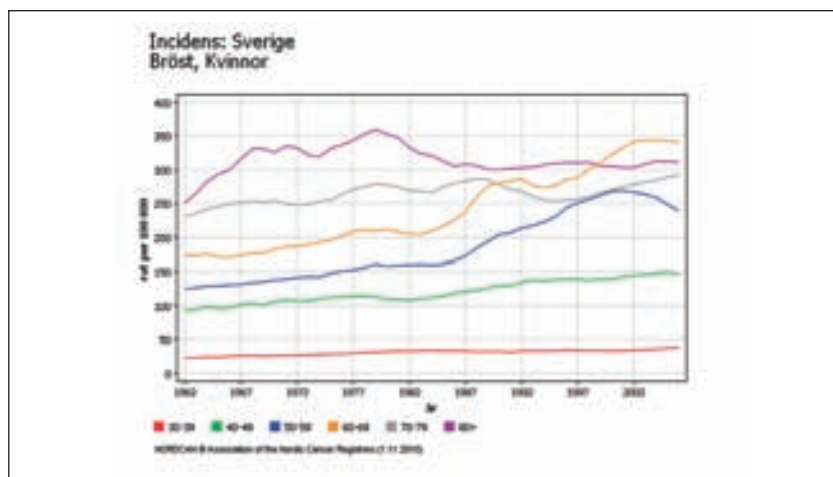
Figur 4. Valmöjligheter för tabeller och grafer i onlineanalys i NORDCAN.

LUNCANCERINCIDENS FINLAND OCH SVERIGE 1960–2008



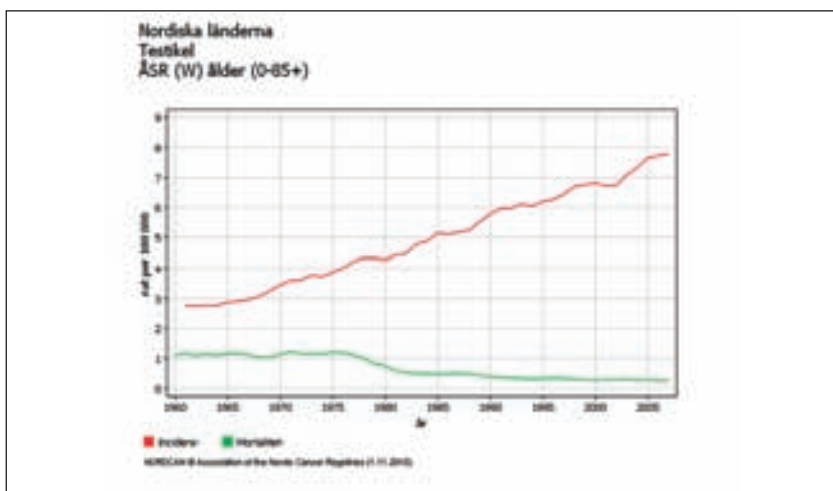
Figur 5. Tidstrend över åldersstandardiserad lungcancerincidens (inklusive luftstrupe och luftrör) för män och kvinnor i Finland och Sverige, 1960–2007. ÅSR (W) Ålder 0–85+.

TIDSTREND BRÖSTCANCER I OLIKA ÅLDERSGRUPPER



Figur 6. Tidstrend per ålder vid diagnos 1961–2008 för bröstcancerincidens bland kvinnor i Sverige.

INCIDENS OCH MORTALITET FÖR TESTIKELCANCER I NORDEN



Figur 7. Tidstrend över åldersstandardiserad incidens och mortalitet av testikelcancer i Norden, 1960–2008. ÅSR (W) 0–85+.

SAMMANFATTNING

Målsättningen med NORDCAN är att presentera jämförbar och aktuell cancerstatistik från de nordiska länderna som tillfredsställer behovet hos beslutsfattare, intresseorganisationer, journalister, den intresserade allmänheten samt den medicinska professionen och forskare. Faktabladerna ger en statistisk överblick för en viss cancerform i ett land. I Danmark har cancerfonden länkat sina informationssidor om olika cancerformer direkt till dessa faktablad så att användare lätt får tillgång till den mest uppdaterade cancerstatistiken.

NORDCAN kan också generera hypoteser genom att forskare enkelt kan undersöka variationer över tid och geografiska områden för den cancer som är av intresse. Vid behov kan forskaren kontakta NORDCAN-sekretariatet i Köpenhamn för att få möjlighet att ladda ner aggregerad information för vidare databearbetning. Vid behov av individdata kontaktas cancerregistret i varje land då lagar och regler för detta skiljer sig åt i länderna. På Socialstyrelsens hemsida finns information om hur man går tillväga för att beställa data för forskning.

NORDCAN är en dynamisk produkt som kontinuerligt uppdateras och förnyas. Två gånger per år uppdateras data och valmöjligheterna för tabeller, grafer och statistisk information vidareutvecklas. Förslag från användare av NORDCAN välkomnas!

Referenser

1. Engholm G, Ferlay J, Christensen N, Bray F, Gjerstorff ML, Klint A, Kötum JE, Olafsdóttir E, Pukkala E, Storm HH (2010). NORDCAN-a Nordic tool for cancer information, planning, quality control and research. Acta Oncol.2010 Jun;49(5):725-36.
2. ANCR. Survey of Nordic cancer registries. Danish Cancer Society, Copenhagen, Denmark 2000. Available from: <http://www.ancr.nu/survey.asp>, p 1-261.
3. Barlow L, Westergren K, Holmberg L, Talbäck M. The completeness of the Swedish Cancer Register: a sample survey for year 1998. Acta Oncol. 2009;48(1):27-33.

ÅSA KLINT, REGISTERANSVARIG, CANCERREGISTRET, SOCIALSTYRELSEN, ASA.KLINT@SOCALSTYRELSEN.SE





Styrkan sitter inte bara i den enkla administrationen.



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

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

Snart kan vi även erbjuda ett mer personligt stöd

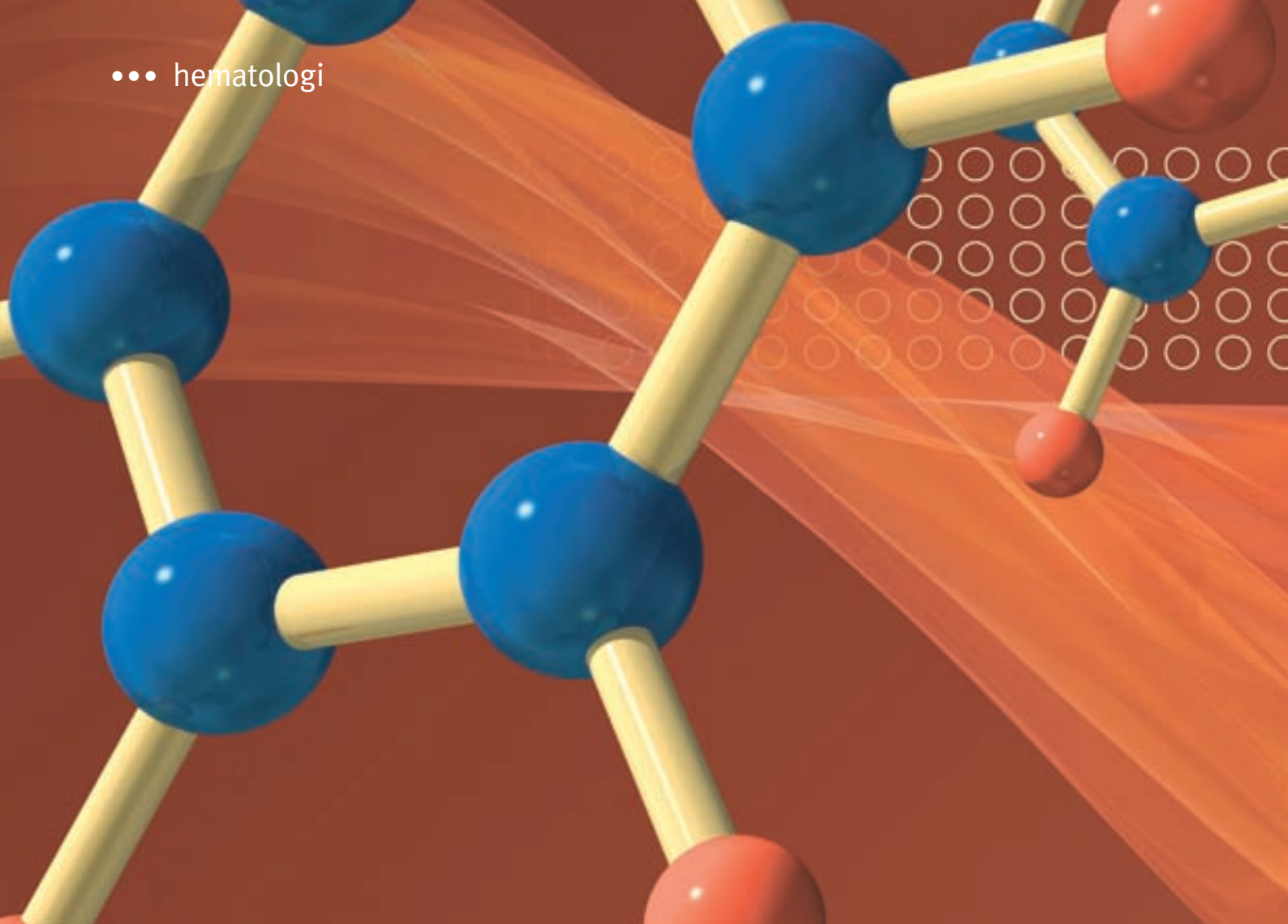
Nu tar vi ytterligare ett steg och utvecklar en webbsida för att kunna erbjuda patienter och anhöriga ett mer personligt stöd. Utöver kunskap och råd om sjukdomen och dess behandling, är syftet med sidan att erbjuda individuella svar på medicinska frågor och underlätta kontakten med andra i samma situation.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

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

PROCREN[®]
DEPOT
LEUPRORELIN

Procren Depot (leuprorelin), Rx, F, L02AE02, SPC 2010-08-03. Indikation: prostatacancer i avancerat stadium då orkidektomi ej anses indicerad. Dosering: den rekommenderade dosen för subkutan injektion är 3,75 mg en gång i månaden, 11,25 mg en gång var 3:e månad eller 30 mg var 6:e månad. Behandlingen bör ej avbrytas vid remission eller förbättring. Förpackning: Procren Depot 3,75 mg, pulver och vätska till injektionsvätska, suspension. Procren Depot 3,75 mg, pulver och vätska till injektionsvätska, suspension i förfylld spruta. Procren Depot 11,25 mg, pulver och vätska till injektionsvätska, suspension. Procren Depot 11,25 mg, pulver och vätska till injektionsvätska, suspension i förfylld spruta. Procren Depot 30,0 mg, pulver och vätska till injektionsvätska, suspension i förfylld spruta alla med 23 G nål. Kontraindikationer: överkänslighet mot leuprorelin, liknande nonapeptider, eller något hjälpämne. För fullständig produktinformation och prisuppgift, se www.fass.se.

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



Trots intensiv forskning kring kronisk lymfatisk leukemi (KLL) har man inte kunnat påvisa någon gemensam genetisk avvikelse som kan förklara sjukdomens uppkomst. Däremot har man med hjälp av kromosomodling och FISH-teknik identifierat ett antal återkommande genetiska avvikelser hos upp emot 80 procent av alla patienter med KLL. De senaste åren har nya högresolutionstekniker underlättat kartläggning av tumörcellernas genom och detta leder till en ökad förståelse för sjukdomsutvecklingen, skriver här forskaren **Rebeqa Gunnarsson** och professor **Richard Rosenquist Brandell**, institutionen för genetik och patologi, Uppsala universitet.

Kronisk lymfatisk leukemi (KLL) är den vanligaste leukemin hos vuxna i västvärlden. I Sverige diagnostiseras omkring 500 nya patienter varje år. Oftast sker insjuknandet vid en relativt hög ålder. Två tredjedelar av patienterna som drabbas är äldre än 65 år vid diagnos. Dessutom förekommer sjukdomen i en högre frekvens hos män än hos kvinnor, men bakgrunden till den ojämna könsfördelningen är alltjämt oklar.

KLL är en biologiskt och kliniskt heterogen sjukdom, vilket avspeglas i att vissa patienter lever ett relativt symtom-

fritt liv i många år utan progredierande sjukdom, medan andra patienter uppvisar ett mer aggressivt sjukdomsförlopp.

Ungefär två tredjedelar av de som insjuknar i KLL kommer på sikt att behöva någon form av behandling. Eftersom KLL fortfarande är en obotlig sjukdom sker en konstant utveckling av nya läkemedel. Numera finns flera behandlingsalternativ, där kombinationsterapier av cytostatika och antikroppar har visat sig vara effektiva för att uppnå längre tids symptomfrihet och även komplett remission.

Trots tillskottet av nya terapiformer utvecklar många patienter resistens mot pågående terapi, vilket leder till recidiv. Den enda potentiellt botande behandlingen vid KLL är allogen benmärgstransplantation, men det är framförallt yngre patienter med högriskmarkörer som blivit aktuella för transplantation.

BIOLOGISKA MARKÖRER

Vid KLL ansamlas tumöromvandlande B-lymfocyter i blod, benmärg och andra lymfoida organ, vilket på sikt kan ge upphov till en rad olika symptom och ibland även följsjukdomar. KLL-cel-



KRONISK LYMFATISK LEUKEMI

Genetiska förändringar viktiga för förståelse av sjukdomen

lerna uttrycker specifika cellytemarkörer (CD5, CD19 och CD23) och har en morfologi som återspeglar små mogna B-lymfocyter, egenskaper som i dag används i kliniken för att fastställa diagnosen KLL när lymfocytos uppdagas i blodet.

Det finns även molekylärbiologiska fynd som kan korreleras till den övergripande sjukdomsbilden, där en av de mest robusta prognostiska markörerna är mutationsstatus av den tunga immunoglobulingenens variabla del (IGHV-genen)^{1,2}. I KLL har det visat sig vara fördelaktigt om B-lymfocyterna har genomgått denna mutationsprocess och ansamlat mer än två procent mutationer inom IGHV-genen. Patienter med muterad IGHV-gen uppvisar en dubbelt så lång överlevnad som de patienter som har en omuterad IGHV-gen.

Det har investerats mycket arbete i att hitta ytterligare tillförlitliga biologiska markörer i KLL, dels för att kunna förbättra val av behandling och bedöma behandlingsrespons, dels också för att

”Med hjälp av microarray-teknologin som utvecklats på senare år har man på ett effektivt sätt kunnat screena stora delar av genomet, vilket har lett till påvisande av nya genetiska avvikelser vid KLL.”

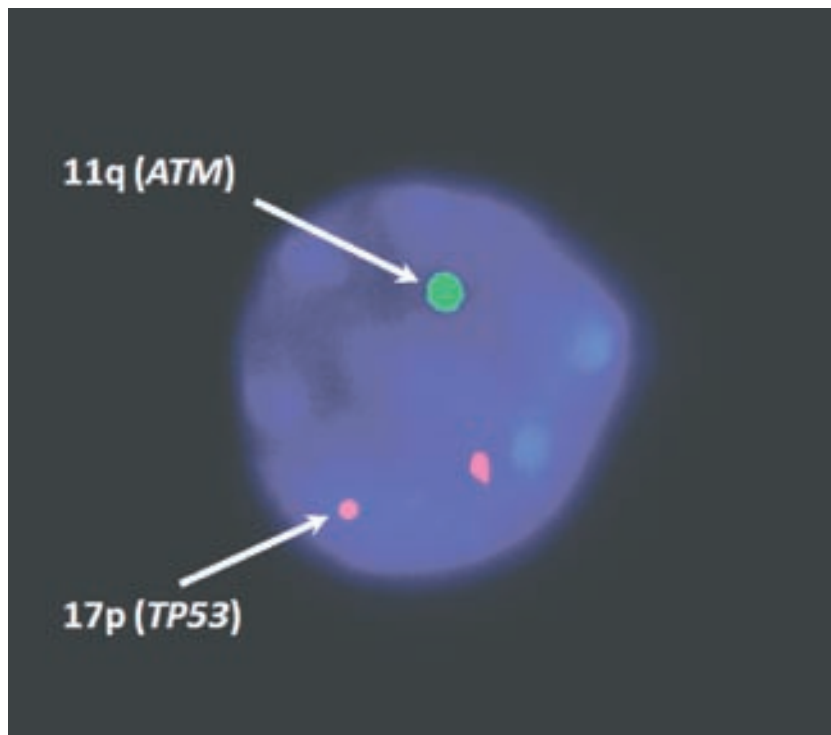
dessas kan öka vår förståelse av den underliggande etiologin av sjukdomen. Genetiska avvikelser har visats vara särskilt viktiga som prognostiska och prediktiva markörer, vilka dessutom gett oss ökad förståelse för mekanismer bakom sjukdomsutvecklingen.

GENETISKA AVVIKELSER

Trots att man hittills inte kunnat påvisa någon gemensam genetisk avvikelse som kan förklara KLL-sjukdomens uppkomst, har man med hjälp av kromosomodling och fluorescent in situ-hybrid-

sering (FISH) identifierat ett antal återkommande cytogenetiska avvikelser hos upp emot 80 procent av KLL-patienterna (figur 1). Avvikelse inkluderar deletion av kromosom 11q, 13q, 17p och trisomi av kromosom 12, vilka kan användas för att förutspå sjukdomsförloppet. Patienter som bär på deletionen av kromosom 13q (cirka 50–55 procent) uppvisar den längsta överlevnaden, medan patienter med deletionerna av 11q (cirka 12–18 procent) och 17p (cirka 5–10 procent) har en avsevärt sämre överlevnad.

FLUORESCENT IN SITU HYBRIDISERING, FISH



Figur 1. Bilden illustrerar en KLL-cell som undersökts med fluoroscensmärkta prober riktade mot ATM på kromosom 11q och TP53 på kromosom 17p. Detektion av två signaler från TP53 (röd) motsvarar normalt kopietal av 17p, medan detektionen av en signal från ATM (grön) påvisar en monoallelik deletion av 11q.

Patienter med trisomi av kromosom 12 (11–16 procent) har en intermediär prognos som dock ofta uppvisar en progressiv sjukdom³. På grund av det prognostiska värdet och den höga frekvensen av de återkommande kromosomala avvikelserna har stort fokus lagts på att förstå deras betydelse i KLL, exempelvis genom att identifiera sjukdomsorsakande gener.

13q deletion Den vanligaste genomiska avvikelserna i KLL är deletionen inom 13q som oftast ses i form av en monoallelik deletion, men en betydande andel av patienterna (cirka 20 procent) bär på en biallelik avvikelse (figur 2). Den minsta överlappande regionen av deletionen på kromosom 13 har lokaliserats till 13q14.1-2, en region som innehåller två micro-RNA; miR15a och miR16-1⁴. Dessa micro-RNA är små icke-kodande RNA-molekyler som genom posttrans-

kriptionell reglering av mRNA påverkar proteinnivån i cellen. Studier har visat att miR15a och miR16-1 normalt nedreglerar BCL2, ett protein som förhindrar apoptos.

11q deletion Deletionen av 11q är associerad med en sämre prognos och patienter med denna avvikelse uppvisar ofta en uttalad lymfadenopati. Deletionens överlappande region inkluderar 11q22-23 som kodar för ett antal tumorsuppressorgener (FDX, MLL, ATM och RDX), vilka är involverade i ett flertal lymfoproliferativa sjukdomar.

Då man även har identifierat mutationer av ATM (ataxia telangiectasia mutated), både som enskild förändring på en allel, men även på den andra ATM-allelen hos KLL-patienter med 11q-deletionen, förefaller denna som en stark kandidatgen. ATM aktiveras normalt av DNA-skador och startar en reparations-

process som är avgörande för cellens överlevnad.

En nedsatt funktion av ATM hos KLL-patienter leder till en defekt cellcykel där de tumöromvandlade B-lymfocyterna kan fortsätta att ackumuleras trots ansamling av DNA-skador. Nyligen har behandling med antikroppen rituximab i kombination med fludarabin och cyklofosfamid kunnat ge förbättrad progressionsfri överlevnad hos patienter med 11q-deletion.

17p deletion/TP53 mutation Avvikelser på kromosom 17 omfattar oftast en deletion som involverar hela 17p vid KLL. Med hjälp av microarrayscreening och andra högresolutionstekniker har man emellertid kunnat identifiera mindre deletioner som överlappar vid 17p13. Denna region innefattar tumorsuppressorgenen TP53, en mycket viktig cellcykelaktör ("the guardian of the genome") som är muterad i över hälften av alla cancerformer.

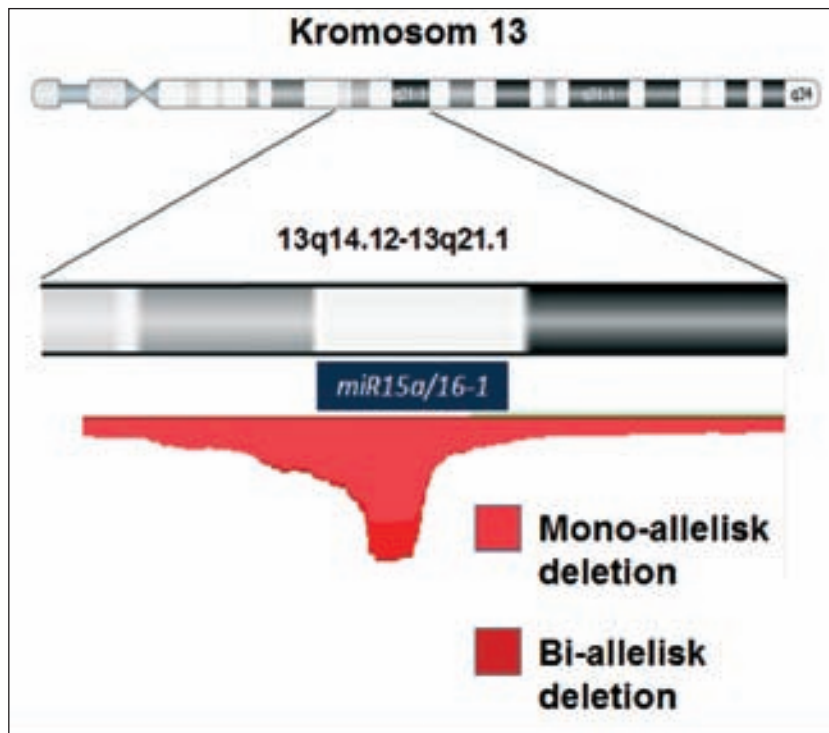
Skador av TP53 leder till en försvagad p53-funktion som i likhet med ATM resulterar i en defekt cellcykelkontroll. KLL-patienter med nedsatt p53-funktion uppvisar ofta ett mycket dåligt svar på standardbehandling, eftersom denna riktas mot att blockera cellcykeln eller inducera apoptos genom p53-aktivering.

Alternativ terapi har därför eftersökts och i dag finns andra behandlingsalternativ i form av monoklonala antikroppar riktade mot CD52, alternativt kan allogen stamcellstransplantation övervägas hos yngre patienter.

På senare tid har man upptäckt mutationer inom TP53-genen, oftast i kombination med del(17p), men även hos 3–6 procent av patienter som saknar deletionen⁵. TP53-muterade patienter uppvisar en likvärdig dålig prognos som del(17p)-patienterna, vilket talar för att mutationsscreening av TP53-genen bör läggas till kliniskt för att identifiera dessa patienter med förväntad dålig behandlingsrespons.

Trisomi 12 Trots att trisomi 12 var den första avvikelse som detekterades i KLL vet vi relativt lite om dess inne-

DELETION AV KROMOSOM 13Q



Figur 2. Bilden visar den överlappande regionen av deletionen på kromosom 13q som innefattar två micro-RNA, miR15a och miR16-1. Både de monoalleliska och de bialleliska deletionerna lokaliseras till denna region.

börd. Med hjälp av cytogenetik har man konstaterat en mindre duplicering av kromosombanden 12q13-15, dit bland andra onkogenen MDM2 lokaliserats. Denna gen är involverad i p53-signalering och har påvisats överuttryckt i KLL.

En annan gen på kromosom 12 som fångat ett stort intresse är CLL upregulerad gene 1 (CLLU1), på grund av att denna gen exklusivt uttrycks i KLL. Ett högt uttryck av (CLLU1) är associerat med en sämre prognos, men gendosökningen saknar helt korrelation med trisomi 12⁶. Studier av kromosomala avvikelser har visat att andra trisomier, framförallt av kromosom 18 och 19, ofta förekommer tillsammans med trisomi 12, men den underliggande orsaken till detta fenomen är alltså okänd⁷.

KLL-patienter med trisomi 12 har en fördelaktigare prognos och ett bättre behandlingsvar än patienter som bär på

deletion av 11q och 17p. Dessutom är det ovanligt att trisomi 12 selektas fram över tid, vilket tyder på att denna avvikelse inte leder till lika skadliga cellulära processer som när ATM- och p53-funktionen sätts ur spel.

Translokationer Nya cellodlingstekniker, som med hjälp av en rad olika mitogener stimulerar cellproliferationen hos KLL-celler, har under senare år bidragit till en ökad detektion av translokationer vid KLL hos cirka 20 procent av patienterna. Det finns inget entydigt mönster för vilka kromosomer som translokteras, men det finns några återkommande translokationer av 14q32-regionen, som innefattar den tunga immunoglobulingenen, till antingen BCL2 på kromosom 18q21 eller till BCL3 på kromosom 19q13.

De sistnämnda generna är så kallade protoonkogener vars proteinprodukter bidrar till en ökad cellöverlevnad, där

BCL2 har en antiapoptotisk effekt, medan BCL3 ger en ökad cellproliferation genom aktivering av transkriptionsfaktor nuclear factor kappa B (NFκB).

GENOMISK KOMPLEXITET

Med hjälp av microarray-teknologin som utvecklats på senare år har man på ett effektivt sätt kunnat screena stora delar av genomet, vilket har lett till påvisande av nya genetiska avvikelser vid KLL.

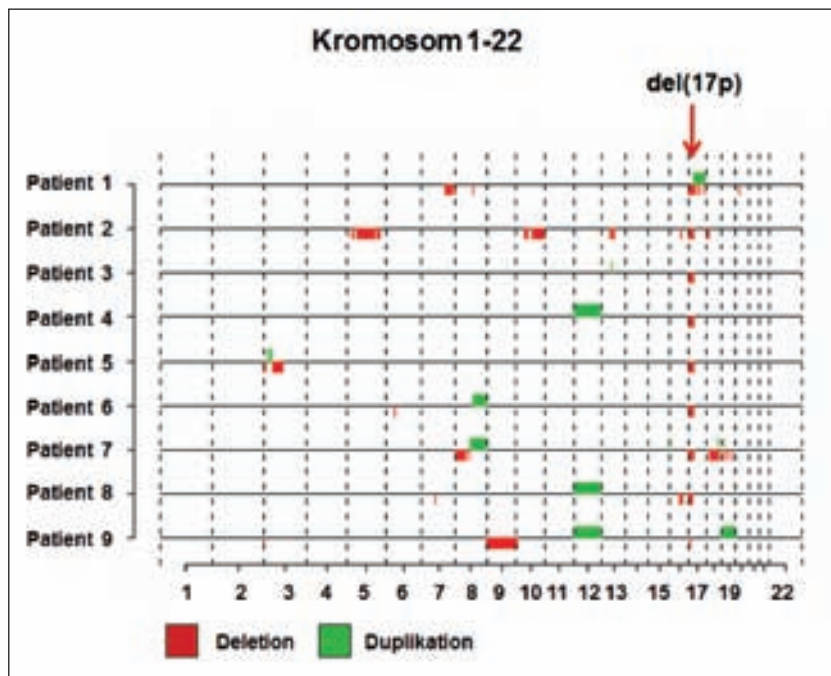
Exempelvis har en duplicering identifierats på kromosom 2p, som bland annat kodar för protoonkogenen MYCN. Vidare har ett högre mRNA-uttryck av samma gen påvisats hos patienter med denna avvikelse. En microarraystudie som vår forskargrupp utförde på ett stort antal nydiagnostiserade KLL-patienter visade att dupliceringen av 2p ofta förekom tillsammans med deletionen av 11q och att alla dessa patienter krävde behandling⁷.

I samma studie påvisades även andra återkommande avvikelser, som förluster av 4p, 8p och 14q, men eftersom dessa regioner är relativt stora kunde inga kandidatgener pekats ut. En annan microarraystudie har påvisat en frekvent deletion av 22q i KLL, men denna avvikelse har inte entydigt verifierats av andra studier.

Användning av helgenomiska microarrayer vid KLL möjliggör även utvärderingen av antalet genetiska förändringar, ofta benämnt genomisk komplexitet, vilket är ett slags mått på graden av tumörcellklonens "aggressivitet". Genom tidigare utförda cytogenetiska studier vet man att de KLL-patienter som bär på 17p-deletionen ofta har en högre genomisk komplexitet än övriga KLL-patienter.

Detta samband har även uppdagats i vår ovan nämnda studie av 203 KLL-patienter, genomförd med SNP-arrayer (single nucleotide polymorphism), där de patienter som hade deletion av 11q eller 17p uppvisade en klart högre grad av genomisk komplexitet, medan patienter med deletion av 13q ofta hade ett lågt antal genomiska avvikelser (figur 3). Vi kunde även visa att patienter med ökad

PATIENTER MED DEL(17P) UPPVISAR GENOMISK KOMPLEXITET



Figur 3. Patienter som bär på deletionen av 17p uppvisar ofta ytterligare genetiska avvikelser som bidrar till genomisk komplexitet. Bilden visar deletioner (röda) och dupliceringar (gröna) som detekterats med microarrayscreening i nio patienter med del(17p).

”Möjligheterna för att förstå de bakomliggande faktorer som leder till KLL ökar i takt med utvecklingen av högteknologiska tekniker.”

komplexitet hade en sämre överlevnad än de patienter som bar på få avvikelser.

Genom användning av SNP-arrayer kan man förutom deletioner och dupliceringar även identifiera kopietalsneutrala förändringar. En sådan förändring har nyligen påvisats på kromosom 13q i form av en så kallad uniparental disomi (UPD). Här har den drabbade regionen ett normalt kopietal, eftersom den ena allelen duplicerats i samband med att den andra allelen stötts bort. Eftersom man sett att UPD av 13q ofta omfattar en biallelisk deletion av 13q14 antas denna förändring också ligga till grund för en nivåförändring av miR15a och miR16-1.

GENETISKA RISKVARIANTER

KLL är starkt kopplad till hereditet då förstagradssläktingar har en högre risk att utveckla sjukdomen. Dock är den bakomliggande genetiken som ligger till grund för ärftligheten fortfarande relativt oklar. Med hjälp av storskaliga associationsstudier har man nyligen undersökt förekomsten av specifika genetiska varianter i relativt stora patient- och kontrollmaterial.

Genom dessa studier kunde man först påvisa sex återkommande lågriskalleler på kromosom 2q13, 2q37.1, 6p25.3, 11q24.1, 15q23 och 19q13.32, varav de fem sistnämnda kunnat verifieras i oberoende patientmaterial⁸. I en uppföljande studie har man dessutom identifierat fyra nya riskvarianter, varav den på

8q24.21 lokaliseras till en region som tidigare associerats med prostata- och bröstcancer⁹.

Förekomsten av en enskild lågriskallel ger en lätt förhöjd risk att insjukna i KLL, däremot ökar risken att drabbas av sjukdomen när ett flertal av dessa lågriskalleler förekommer tillsammans. Dessa nya fynd visar sannolikt bara toppen på isberget och eftersom vi fortfarande inte vet vilka gener som ger upphov till den ökade genetiska sårbarheten som leder till KLL, är det viktigt att fortsätta göra storskaliga studier inom detta område där sannolikt tiotusentals patienter bör inkluderas.

TEKNIKER I FRAMKANT

Möjligheterna för att förstå de bakomliggande faktorer som leder till KLL ökar i takt med utvecklingen av högteknologiska tekniker. Med hjälp av så kallad ”next-generation sequencing” kan man genom DNA-sekvensering undersöka förekomsten av mutationer i hela genomet och därigenom få ett bättre och mer detaljerad uppfattning om viktiga genetiska händelser vid KLL.

En annan möjlighet är att studera RNA genom tillämpning av transkriptom-sekvensering, en teknik som ger värdefull information om exempelvis allelspecifikt genuttryck och fusionstranskript, där den senare kan bidra till upptäckt av tidigare okända translokationer.

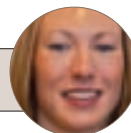
En ytterligare strategi för att utöka vår kunskap om KLL är att undersöka epigenetiska förändringar, exempelvis genom metyleringsstudier, där en ökad grad DNA-metylering bidrar till ett minskat genuttryck av cancerrelaterade gener. Jakten på nya molekylärbiologiska upptäckter vid KLL är viktig, eftersom dessa fynd kan hjälpa oss att förstå sjukdomens uppkomst och dess heterogenitet.

I takt med vår ökade kunskap leds vi dessutom mot nya vägar till bättre diagnostik och prognostik och förhoppningsvis på sikt även effektivare behandling av KLL-patienterna.

Referenser

1. Damle RN, Wasil T, Fais F, Ghiotto F, Valetto A, Allen SL, et al. Ig V gene mutation status and CD38 expression as novel prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1999;94:1840-7.
2. Hamblin TJ, Davis Z, Gardiner A, Oscier DG, Stevenson FK. Unmutated Ig V(H) genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1999;94:1848-54.
3. Dohner H, Stilgenbauer S, Benner A, Leupolt E, Krober A, Bullinger L, et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2000;343:1910-6.
4. Calin GA, Dumitru CD, Shimizu M, Bichi R, Zupo S, Noch E, et al. Frequent deletions and down-regulation of micro-RNA genes miR15 and miR16 at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99:15524-9.
5. Zenz T, Krober A, Scherer K, Habe S, Buhler A, Benner A, et al. Monoallelic TP53 inactivation is associated with poor prognosis in chronic lymphocytic leukemia: results from a detailed genetic characterization with long-term follow-up. *Blood*. 2008;112:3322-9.
6. Buhl AM, Jurlander J, Geisler CH, Pedersen LB, Andersen MK, Josefsson P, et al. CLLU1 expression levels predict time to initiation of therapy and overall survival in chronic lymphocytic leukemia. *Eur J Haematol*. 2006;76:455-64.
7. Gunnarsson R, Isaksson A, Mansouri M, Goransson H, Jansson M, Cahill N, et al. Large but not small copy-number alterations correlate to high-risk genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia: a high-resolution genomic screening of newly diagnosed patients. *Leukemia*. 2009;24:211-5.
8. Di Bernardo MC, Crowther-Swanepoel D, Broderick P, Webb E, Sellick G, Wild R, et al. A genome-wide association study identifies six susceptibility loci for chronic lymphocytic leukemia. *Nat Genet*. 2008;40:1204-10.
9. Crowther-Swanepoel D, Broderick P, Di Bernardo MC, Dobbins SE, Torres M, Mansouri M, et al. Common variants at 2q37.3, 8q24.21, 15q21.3 and 16q24.1 influence chronic lymphocytic leukemia risk. *Nat Genet*. 2010;42:132-6.

REBEQA GUNNARSSON, FORSKARE, INSTITUTIONEN FÖR GENETIK OCH PATOLOGI, RUDBECKLABORATORIET, UPPSALA UNIVERSITET, REBEQA.GUNNARSSON@MED.LU.SE



RICHARD ROSENQUIST BRANDELL, PROFESSOR, INSTITUTIONEN FÖR GENETIK OCH PATOLOGI, RUDBECKLABORATORIET, UPPSALA UNIVERSITET OCH ÖVERLÄKARE, KLINISK GENETIK, AKADEMISKA SJUKHUSET, UPPSALA, RICHARD.ROSENQUIST@GENPAT.UU.SE



Vill du också hålla dig uppdaterad via Cancernyheter från OIS?

Vi skickar sedan två år tillbaka ett veckovis mail med de cancernyheter som lagts ut på www.onkologiisverige.se under den senaste veckan.

Om du vill hålla dig uppdaterad skickar du ett mail med uppgifterna till redaktionen@pharma-industry.se. Ett annat alternativ är att gå in på webbplatsen direkt och fylla i formuläret där.

Håll dig uppdaterad!

Generaliserat malignt melanom är en obotlig sjukdom med kort förväntad överlevnad. Inga signifikanta framsteg har gjorts i behandlingen under de senaste decennierna. På senare tid har dock flera nya behandlingar prövats i kliniska studier med lovande resultat. En av dessa behandlingar är terapi med T-cells-reglerande antikroppar. Det är den första behandling som i en stor randomiserad fas III-studie påvisat signifikant förlängd överlevnad hos patienter med spridd melanomsjukdom, skriver professor **Rolf Kiessling**, Karolinska institutet, **Giuseppe Masucci**, Karolinska institutet och **Johan Hansson**, Karolinska universitetssjukhuset.

T-cellsreglerande antikroppar förlänger överlevnaden vid spridd melanomsjukdom

Malignt hudmelanom är en av de tumörtyper som ökar snabbast i västvärlden. I Sverige registrerades 2 598 nya fall av invasivt hudmelanom år 2008 och av alla maligna tumörer utgör melanom fem procent. Melanom är därigenom den sjätte vanligaste maligna tumören och den drabbar ett stort antal yngre personer i arbetsför ålder¹.

Under den senaste tioårsperioden har ökningstakten för melanomfall varit över fyra procent årligen. Medan hudmelanom har en god prognos vid tidig upptäckt och behandling är utsikterna dystra för patienter med generaliserad melanomsjukdom (stadium IV), med en förväntad medianöverlevnad på mellan 6–9 månader.

Trots stora ansträngningar har inga signifikanta framsteg skett vid behandling av spridd melanomsjukdom under de senaste decennierna och ingen behandling har i de tidigare fas III-studierna påvisat förlängd överlevnad hos denna patientgrupp². Standardbehandling utanför kliniska prövningar är vid de flesta center fortfarande dakarbazin (DTIC) eller det nyare preparatet temozolomid (Temodal), som har samma verkningsmekanism och klinisk effekt³.

GENOMBROTT FÖR TUMÖRVACCIN

Immunterapi har länge använts för att behandla malignt melanom. Behandling med högdos interleukin-2 (IL-2), som är godkänt för avancerat malignt melanom

i stora delar av världen men inte i Sverige, kan ge kliniskt svar hos en del av patienterna; 10 procent partiell respons (PR), 6 procent komplett respons (CR)⁴.

Administration av tumörinfiltrerande lymfocyter (TIL) kombinerat med förbehandling av patienter med cyklofosfamid/fludarabin har nyligen rapporterats kunna ge långvariga kliniska svar hos 20 procent av de behandlade patienterna (20 procent CR)⁵. För tumörvaccin har ett genombrott skett med det första FDA-godkända tumörvaccinet, som nyligen har registrerats mot avancerat hormonresistent prostatacancer och flera andra terapeutiska cancertvacciner förväntas bli godkända inom en snar framtid⁶.

Men trots att malignt melanom anses vara den mest immunogena tumörtypen, från vilken flertalet av tumörantigen isolerats har de större kontrollerade tumörvaccinstudierna mot denna tumörtyp varit en besvikelse och de har inte kunnat bekräfta de lovande resultat som de mindre fas II-studierna visat⁷.

En allmän erfarenhet av tumörvacciner är att även om dessa ofta har kunnat aktivera kroppens immunförsvaret och expandera tumörspecifika T-celler har de kliniska effekterna varit begränsade eller saknats. Närvaron av molekyler som blockerar kroppens immunförsvaret i tumörens mikromiljö tros vara av avgörande betydelse för tumörernas förmåga att undfly både det endogena tumörförsvaret och det som aktiveras med immunterapi.

Den mest centrala av dessa molekyler, CTLA-4 (cytotoxisk T-lymphocyt antigen), uttrycks normalt endast i låga nivåer av effektor-T-celler (Teff) och de så kallade regulatoriska T-cellerna (Treg) men då dessa aktiveras genom stimulering av T-cells-receptorn (TCR) ökar CTLA-4-uttrycket starkt⁽⁸⁾. CTLA-4 tros ha en viktig fysiologisk roll som en kontrollstation (check point) hos den friska individen för att reglera kroppens immunförsvaret och möss som har en medfödd avsaknad av CTLA-4 får allvarliga lymfoproliferativa och autoimmuna sjukdomar⁹.

Den exakta verkningsmekanismen med vilken närvaron av CTLA-4 dämpar T-cellsaktiviteten är ännu inte känd⁹. Men prekliniska försök har visat att om interaktionen mellan CTLA-4 och dess ligand B7 blockeras med antikroppar ökar effektor-T-cellerna aktiviteten markant¹⁰.

ANTI-CTLA-4-ANTIKROPPAR

Musexperimentella försök har visat att in vivo-tillförsel av anti-CTLA-4-antikropp som monoterapi eller i kombination med tumörvacciner, kemoterapi eller radioterapi leder till avstötning av transplanterbara autologa mustumörer⁷. Detta har stimulerat till utveckling av kliniska försök och två blockerande anti-CTLA-4-antikroppar har nu testats i kliniska försök: ipilimumab (MDX-010, Bristol Myers-Squibb, Princeton, NJ) och tremelimumab (CP-675206, Pfizer, New York, NY).

Eftersom båda dessa antikroppar framställdes i möss som är transgena för humana immunoglobuliner är de att betrakta som helt humana antikroppar. De har främst testats i patienter med malignt melanom, men långvariga kliniska svar har även erhållits i njur-, bröst-, ovarie- och prostatacancer¹⁰⁻¹².

Eftersom ipilimumab är den antikropp som använts i flest kliniska studier och eftersom en randomiserad fas III-studie inte visat någon överlevnadsskillnad mellan patienter som behandlats med tremelimumab jämfört med dakarbazin/temozolomid och eftersom utvecklingen av tremelimumab som behandling vid melanom tills vidare avbrutits kommer vi här endast att diskutera resultat från studier med ipilimumab.

Baserat på lovande prekliniska resultat genomfördes tre fas I-pilotstudier på sammanlagt 79 patienter med metastaserande melanom eller ovarialcancer¹⁰. I dessa studier observerades objektiva tu-

mab (0,3 jämfört med 3 respektive 10 mg/kg) hos 217 patienter med melanom i inoperabelt stadium III/IV erhöles bäst responser (11 procent) med dosen 10 mg/kg¹⁰. I en andra linjens fas II-studie av 155 patienter med melanom i stadium IV som progredierat på tidigare behandling erhöles responser hos sex procent av patienterna med ipilimumab 10 mg/kg¹³.

Ipilimumab studeras nu i fas III både som adjuvant behandling vid melanom i stadium III och vid avancerad sjukdom. Den första randomiserade fas III-studien av melanompatienter som tidigare behandlats och progredierat på första linjens terapi rapporterades nyligen¹⁴.

Studien omfattade 676 patienter (samtliga HLA-A*0201-positiva) som randomiserades i proportionerna 3:1:1 mellan ipilimumab (3 mg/kg) plus peptidvaccinet gp100, enbart ipilimumab eller enbart peptidvaccin. Denna studie påvisade för första gången någonsin att en behandling ledde till förbättrad to-



mörregresser hos 20 procent av patienterna, vilket ledde till fortsatta studier i fas II.

I en dubbelblind randomiserad fas II-multicenterstudie av olika doser ipilimu-

malöverlevnad hos denna patientgrupp. Medianöverlevnad i gruppen ipilimumab/gp100 var 10,0 månader, i gruppen med enbart ipilimumab 10,1 månader och i gruppen med enbart gp100 6,4

RESULTAT FRÅN ÄLDRE OCH NYARE STUDIER MED STUDIELÄKEMEDEL VID MALIGNT MELANOM

Behandling	Response rate, RR	Complete response rate, CRR	Tvåårsöverlevnad	Referens
dakarbazin/temozolomid	12 %	3 %	10 %	Middleton et al., 2000 ³
interleukin-2	18 %	6 %	20 %	Atkins et al., 1999 ⁴
ipilimumab	11 %	1 %	20 %	Hodi et al., 2010 ¹⁴
PLX 4032	81 %	6 %	okänt	Flaherty et al. ¹⁶
ipilimumab + DTIC	14 %	6 %	24 %	Hersh et al. ¹⁵
TIL	55 %	21 %	40 %	Dudley et al., 2008 – updated 2010 ¹⁷

Tabell 1. Sammanfattning av resultat från äldre och nyare kliniska prövningar med studieläkemedel vid malignt melanom.

månader. Båda grupperna med ipilimumabbehandling visade signifikant förbättrad överlevnad jämfört med peptidvaccin (HR för död 0,66-0,68).

Kan dessa unika resultat i andra linsens behandling bekräftas hos tidigare obehandlade patienter? Denna fråga kommer sannolikt att besvaras genom en pågående randomiserad fas III-studie med melanompatienter i inoperabelt stadium III/IV som randomiseras mellan dakarbazin (10 mg/kg) plus ipilimumab mot dakarbazin plus placebo med avsikten att studera om en skillnad i totalöverlevnad kan uppnås genom tillägget av ipilimumab till standardbehandlingen. I en preliminär rapport av en studie av kombinationen dakarbazin och ipilimumab redovisades bra responssiffror¹⁵.

FAS III-MULTICENTERSTUDIE

De lovande resultaten hos patienter med avancerat melanom har lett till att en stor internationell dubbelblind fas III-multicenterstudie pågår i samarbete med EORTC (EORTC18071/BMS CA-029) där 950 patienter med melanom i stadium III randomiseras mellan adjuvant behandling med ipilimumab (10 mg/kg) och placebo, med det primära syftet att påvisa förbättrad recidivfri överlevnad.

CTLA-4-blockaden orsakar en delvis oreglerad T-cellsaktivering och det är därför inte förvånande att de dominerande biverkningarna av behandling med ipilimumab är av autoimmun typ, så kallad "immune related adverse events" (irAE)(11). Dessa utgörs bland andra av hudutslag, autoimmun kolit,

hypofysit, andra endokrina biverkningar och hepatit. Den mest fruktade biverkan är kolit som kan leda till utbredda inflammationer med ulceration och risk för tarmperforation.

Algoritmer har utarbetats för handläggning av irAE. Allvarliga biverkningar kan framgångsrikt behandlas med högdos kortikosteroider och i resistent fall med TNF-alfa-blockad (infliximab) eller mykofenolat. Förekomst av irAE har rapporterats vara associerade med bättre terapeutisk effekt av ipilimumab och behandling av biverkningar med steroider har inte rapporterats påverka behandlingseffekten.

När det gäller utvärdering av det kliniska svaret efter behandling av solida tumörer med kemoterapi är Recist- (response evaluation criteria in solid tu-

mors) eller WHO-kriterierna allmänt accepterade. Men forskare börjar nu ifrågasätta om dessa kriterier är lämpliga för utvärdering av immunterapi, som ipilimumabbehandling och tumörvaccinering. Detta beror på att det kliniska svaret efter immunterapier som ipilimumabbehandling ofta kräver lång tid, flera månader upp till ett år, för att utvecklas och dessutom kan föregås av en period av progredierande sjukdom (PD enligt Recist).

Eftersom det traditionella Recistkriteriet skulle missa en korrekt klassificering av ett sådant kliniskt svar har det föreslagits att ett immunrelaterat responskriterium (irRC) skall införas för att bättre fånga upp kliniska svar efter immunterapi¹¹, något som författarna av denna artikel starkt stödjer.



IMMUNREGLERANDE MOLEKYLEN PD-1

En viktig fråga är om man kan förutsäga vilka av de ipilimumabbehandlade melanompatienterna som kommer att svara på behandlingen. Leukocytantal i perifert blod och förmågan att utveckla antikropps- och T-cellssvar mot tumörantigenet NY-ESO-1 har visats korrelera med kliniskt svar efter ipilimumabbehandling.

Däremot har man inte sett någon ökad aktivitet hos effektor-T-celler eller effekt på de regulatoriska T-cellerna, vilket man hade förväntat sig. Detta visar att man ännu inte känner till verkningsmekanismen bakom ipilimumabbehandlingen och mycket forskning återstår för att svara på denna viktiga fråga.

En annan viktig immunreglerande molekyler är PD-1, som uttrycks på melanomspecifika effektor-T-celler och även på regulatoriska T-celler och B-celler¹⁰.

Denna molekyler har flera olika ligander, av vilka den viktigaste är PD-L1 som uttrycks på flera olika normala celltyper men även på tumörceller. Av speciellt intresse är att tumörcellsuttryck av PD-L1 korrelerar med dålig klinisk prognos vid pankreas-, ovarie-, huvud- och halscancer och malignt melanom¹⁰. Flera olika antikroppar mot PD-1 och PD-L1 är nu i klinisk prövning.

Som exempel kan nämnas att lovande resultat har erhållits med MDX-1106, en humaniserad IgG1-antikropp från Curetech som blockerar PD-1, med vilken man observerat långvariga kliniska svar hos patienter med malignt melanom, njurcancer och icke småcellig lungcancer. Man kan säkert förvänta sig en spännande utveckling inom detta forskningsområde och att ett flertal immunreglerande antikroppar snart kommer att förbättra cancerterapien.

Referenser

1. (2009) Official statistics of Sweden Statistics - Health and Medical Care. Cancer Incidence in Sweden 2008. Stockholm.
2. Eggermont AM, Kirkwood JM. (2004) Re-evaluating the role of dacarbazine in metastatic melanoma: what have we learned in 30 years? *Eur J Cancer*. Aug;40(12):1825-36.

3. Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N, Fierbeck G, Tilgen W, Seiter S, Gore M, Aamdal S, Cebon J, Coates A, Dreno B, Henz M, Schandendorf D, Kapp A, Weiss J, Fraass U, Statkevich P, Muller M, Thatcher N. (2000) Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol*. Jan;18(1):158-66.

4. Atkins MB, Lotze MT, Dutcher JP, Fisher RI, Weiss G, Margolin K, Abrams J, Sznol M, Parkinson D, Hawkins M, Paradise C, Kunkel L, Rosenberg SA. (1999) High-dose recombinant interleukin 2 therapy for patients with metastatic melanoma: analysis of 270 patients treated between 1985 and 1993. *J Clin Oncol*. Jul;17(7):2105-16.

5. Rosenberg SA, Dudley ME. (2009) Adoptive cell therapy for the treatment of patients with metastatic melanoma. *Curr Opin Immunol*. Apr;21(2):233-40.

6. (2010) Cancer vaccine approval could open floodgates. *Nat Med*. Jun;16(6):615.

7. Hersey P. (2010) Immunotherapy of melanoma. *Asia Pac J Clin Oncol*. Mar; 2010:S2-8.

8. Fong L, Small EJ. (2008) Anti-cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 antibody: the first in an emerging class of immunomodulatory antibodies for cancer treatment. *J Clin Oncol*. Nov 10;26(32):5275-83.

9. Waterhouse P, Penninger JM, Timms E, Wakeham A, Shahinian A, Lee KP, Thompson CB, Griesser H, Mak TW. (1995) Lymphoproliferative disorders with early lethality in mice deficient in Ctlα-4. *Science*. Nov 10;270(5238):985-8.

10. Wolchok JD, Yang AS, Weber JS. (2010) Immune regulatory antibodies: are they the next advance? *Cancer J*. Jul-Aug;16(4):311-7.

11. Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, Weber JS, Hamid O, Lebbe C, Maio M, Binder M, Bohnsack O, Nichol G, Humphrey R, Hodi FS. (2009) Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin Cancer Res*. Dec 1;15(23):7412-20.

12. Wolchok JD, Neyns B, Linette G, Negrier S, Lutzky J, Thomas L, Waterfield W, Schandendorf D, Smylie M, Guthrie T, Jr., Grob JJ, Chesney J, Chin K, Chen K, Hoos A, O'Day SJ, Lebbe C. (2010) Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2, dose-ranging study. *Lancet Oncol*. Feb;11(2):155-64.

13. O'Day SJ, Maio M, Chiarion-Sileni V, Gajewski TF, Pehamberger H, Bondarenko IN, Queirolo P, Lundgren L, Mikhailov S, Roman L, Verschraegen C, Humphrey R, Ibrahim R, de Pril V, Hoos A, Wolchok JD. (2010) Efficacy and safety of ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a multicenter single-arm phase II study. *Ann Oncol*. Aug;21(8):1712-7.

14. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, Gonzalez R, Robert C, Schadendorf D, Hassel JC, Akerley W, van den Eertwegh AJ, Lutzky J, Lorigan P, Vaubel JM, Linette GP, Hogg D, Ottensmeier CH, Lebbe C, Peschel C, Quirt I, Clark JI, Wolchok JD, Weber JS, Tian J, Yellin MJ, Nichol GM, Hoos A, Ura WJ. (2010) Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*. Aug 19;363(8):711-23.

15. Hersh EM, O'Day SJ, Powderly J, Khan KD, Pavlick AC, Cranmer LD, Samlowski WE, Nichol GM, Yellin MJ, Weber JS. (2010) A phase II multicenter study of ipilimumab with or without dacarbazine in chemotherapy-naïve patients with advanced melanoma. *Invest New Drugs*. Jan 16.

16. Flaherty KT, Puzanov I, Kim KB, Ribas A, McArthur GA, Sosman JA, O'Dwyer PJ, Lee RJ, Grippo JF, Nolop K, Chapman PB. (2010) Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma. *N Engl J Med*. Aug 26;363(9):809-19.

17. Dudley ME, Yang JC, Sherry R, Hughes MS, Royal R, Kammula U, Robbins PF, Huang J, Citrin DE, Leitman SF, Wunderlich J, Restifo NP, Thomasian A, Downey SG, Smith FO, Klapper J, Morton K, Laurencot C, White DE, Rosenberg SA. (2008) Adoptive cell therapy for patients with metastatic melanoma: evaluation of intensive myeloablative chemoradiation preparative regimens. *J Clin Oncol*. Nov 10;26(32):5233-9.

ROLF KIESSLING, PROFESSOR I EXPERIMENTELL ONKOLOGI, INSTITUTIONEN FÖR ONKOLOGI OCH PATOLOGI, KAROLINSKA INSTITUTET OCH ÖVERLÄKARE, KLINIKEN FÖR ONKOLOGI, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, ROLF.KIESSLING@KI.SE



GIUSEPPE MASUCCI, DOCENT, INSTITUTIONEN FÖR ONKOLOGI OCH PATOLOGI, KAROLINSKA INSTITUTET OCH ÖVERLÄKARE, KLINIKEN FÖR ONKOLOGI, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, GIUSEPPE.MASUCCI@KI.SE



JOHAN HANSSON, DOCENT, INSTITUTIONEN FÖR ONKOLOGI OCH PATOLOGI, KAROLINSKA INSTITUTET OCH ÖVERLÄKARE, KLINIKEN FÖR ONKOLOGI, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, JOHAN.HANSSON@KI.SE





Ny terapi mot pankreascancer

Cancer i bukspottskörteln har mycket dålig prognos. Det beror på att tumörcellerna omges av en solid bindvävsmassa som gör det svårt för läkemedel att nå in. Professor **Matthias Löhr** och **Brigitta Omazic** på Clintec, Gastrocentrum, Karolinska institutet, har utvecklat en metod att testa nya läkemedelskandidater som bygger på att epiteltumörceller och bindvävsceller odlas tillsammans i en 3D-kultur. Nu har kliniska studier startat med en av de nya läkemedelskandidaterna, AXP107-11, som utvecklats ur en naturligt förekommande isoflavon.

I motsats till många andra solida tumörer är cancer i bukspottskörteln mycket svårbehandlad – i princip är denna tumörform behandlingsresistent. Patienter med adenocarcinom i pankreas har i de allra flesta fall redan vid diagnos ett mycket långt framskridet sjukdomsförlopp, ofta med multipla distala metastaser, vilket innebär att de inte kan behandlas genom kirurgiskt avlägsnande av tumören.

Standardterapi vid pankreascancer är kemoterapi med gemcitabin (Gemzar) som har mycket begränsad effekt på sjukdomsförloppet. Medianöverlevnaden för dessa patienter är omkring sex månader, vilket gör pankreascancer till den fjärde vanligaste orsaken till död i can-

cer trots att incidensen ligger långt ner på listan över insjuknande i cancer (tolfte plats i Norden).

ENDAST SMÅ FÖRBÄTTRINGAR

Ett antal substanser har tagits fram, men endast små förbättringar har observerats¹ och de riktigt stora genombrotten inom behandling av pankreascancer ligger fortfarande i framtiden. För patienter som drabbas av bröst- eller kolorektalcancer har däremot nya terapier och behandlingar – tillsammans med förbättrad diagnostik – väsentligt förbättrat behandlingsresultaten under de senaste tio åren och i dag är medianöverlevnaden längre än tre år, vilket skall ställas mot den dåliga prognosen vid pankreas-

cancer. Det är i dag inte möjligt att överleva pankreascancer i samma grad som bröst eller kolorektalcancer².

Cancer i bukspottskörteln är speciell i jämförelse med andra solida tumörer, då tumörcellerna omges av en solid bindvävsmassa. Det gör att tumören blir mycket svåråtkomlig för läkemedel som gemcitabin³.

I prekliniska försök har man i djurmodeller med ortotopisk pankreascancer nyligen kunnat visa förbättrat tumörsvår av gemcitabin om hämmare som är riktade mot bindvävsmassan, till exempel substanser som blockerar signalvägen sonic hedgehog (Shh), används i kombination med gemcitabin⁴. Den typ av resistens mot cellgifter som adenocarcinom i

pankreas utvecklar kallas celladhesions-medierad resistens (CAM-DR)⁵.

Baserat på våra egna forskningsresultat är det rimligt att anta att denna typ av resistens är ansvarig, åtminstone delvis, för utvecklingen av resistens mot cellgifter vid pankreascancer.

NY LÄKEMEDELSKANDIDAT

På institutionen för klinisk vetenskap, intervention och teknik (Clintec) på Gastrocentrum har vi utvecklat en in vitro-plattform för att testa nya substanser för behandling av pankreascancer som bygger på att epiteltumörceller odlas tillsammans med bindvävsceller (pankreasstellatceller, PSC) i tredimensionella cellkulturer⁶.

Tillsammans med det svenska bioteknikföretaget Axcentia Pharmaceuticals har vi testat och tagit fram en ny läkemedelskandidat som slår mot tumörcellerna och bindvävnaden. Substansen, AXP-107-11, har genom crystal re-engineering (omformning av kristallstrukturen) (figur 1) utvecklats från genistein, en naturligt förekommande småmolekylär substans (isoflavon) som i prekliniska försök visat sig öka effekten av kemoterapi och även minska metastasering.

Inom läkemedelsindustrin har intresset för crystal re-engineering under senare år ökat som ett verktyg för att förbättra de fysiokemiska egenskaperna av läkemedelskandidater⁷. Genistein i sin naturliga form är i princip olöslig i vatten och den systemiska exponeringen vid oralt administrerad drog är begränsad. AXP107-11 däremot har väsentligt förbättrade fysiokemiska egenskaper och i jämförande farmakokinetiska studier – både i råttor och hundar – har biotillgängligheten för AXP107-11 visats ökat med mer än 300 procent jämfört med genistein.

AXP107-11 är det första exemplet på en naturlig småmolekylär substans som genom crystal re-engineering utvecklats till en klinisk läkemedelskandidat. Eftersom genistein och AXP107-11 har identisk farmakofor, det vill säga samma tredimensionella form, kan de farmakologiska och toxikologiska effekterna av genistein, som finns dokumenterat i stor mängd i vetenskapliga tidskrifter, även förväntas gälla för AXP107-11.

Även om mekanismerna för de anti-proliferativa effekterna av genistein på

cancerceller fortfarande är en öppen fråga så är det tydligt att flera biologiska och patologiska signalvägar som leder till tumörtillväxt, differentiering, angiogenes, metastasering och utveckling av resistens mot kemoterapi är inblandade⁸.

Dessutom har genistein i ortotopa pankreascancermodeller i möss med transplanterade humana pankreascancer-celler även visat sig kunna påverka inte bara tumörcellerna utan även omkringliggande vävnad och celler. Känsligheten för kemoterapi har ökat och en ökad effekt av gemcitabininducerad apoptos och celldöd har observerats⁹.

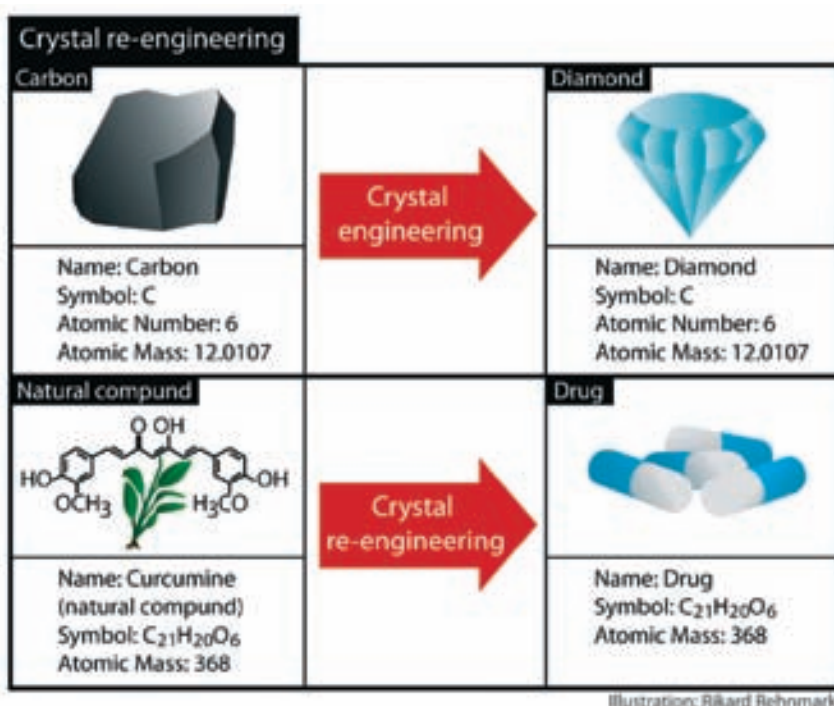
Ett antal kliniska studier, inklusive en studie där postmenopausala kvinnor administrerades dagliga orala doser under en längre period¹⁰ har visat att genistein är kliniskt säker och väl tolererad.

Kombinationen av dessa resultat för genistein, det vill säga antiproliferativa egenskaper, synergistiska effekter med gemcitabin, påverkan på tumörmiljön och kliniska säkerhetsaspekter av genistein gjorde denna småmolekylära naturligt förekommande substans till en idealisk kandidat för crystal re-engineering. AXP107-11 är resultatet av detta arbete.

KLINISK STUDIE STARTAD

En prospektiv, öppen, sekventiell fas Ib/IIa-studie med AXP107-11 i kombination med gemcitabin (Gemzar) på patienter med lokalt avancerad eller metastaserande, icke operabel, adenocarcinom i pankreas, stadium III-IV, har nyligen startat på Karolinska universitetssjukhuset i Huddinge.

”AXP107-11 är det första exemplet på en naturlig småmolekylär substans som genom crystal re-engineering utvecklats till en klinisk läkemedelskandidat.”



Figur 1. Den fasta formen (den kristallina formen) bestämmer materialets egenskaper. Material med identisk molekylär sammansättning kan ha mycket skilda egenskaper, till exempel kol och diamant. Kol kan omformas till diamant genom "crystal engineering" (övre delen av figuren). "Crystal re-engineering" applicerad på bioaktiva småmolekyler kan förvandla substansen till en attraktiv läkemedelskandidat (nedre delen av figuren).

De primära målen för fas Ib-studien är att fastställa säkerhetsprofilen och den maximalt tolererbara dosen av AXP107-11 ensam och i kombination med gemcitabin standardbehandling. Säkerheten kommer att bedömas genom förekomst av negativa händelser, onormala förändringar i laboratorievärden, vitala tecken, EKG och behandlingsavbrott. De sekundära målen är att bestämma farmakokinetik vid eskalerande doser av AXP107-11.

De primära målen för fas IIa-studien är att utvärdera effekten av kombinationsbehandlingen på objektiva svar genom att bestämma andelen patienter som uppvisar komplett respons (CR) eller partiell respons (PR). De sekundära målen är att bedöma säkerhet och tolerabilitet av kombinationsbehandlingen med AXP107-11 och gemcitabin, vidare kommer överlevnad, tid till progress, total överlevnad vid sex månader, lindring och klinisk nytta att undersökas.

PET och F18-fluorodeoxiglukos-positronemissionstomografi (FDG-PET) kommer att användas för att bestämma tumörmassa och symptom mätas med Edmonton Symptom Assessment System

(ESA) och livskvalitet med hjälp av EORTC QLQ- C30 och PAN26-modulen.

Referenser

1. Löhr JM. Medical treatment of pancreatic cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2007;7:533-44.
2. Löhr M. Is it possible to survive pancreatic cancer? *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006;5:236-7.
3. Kleeff J, Beckhove P, Esposito I, et al. Pancreatic cancer microenvironment. *Int J Cancer* 2007;121:699-705.
4. Olive KP, Jacobetz MA, Davidson CJ, et al. Inhibition of Hedgehog signaling enhances delivery of chemotherapy in a mouse model of pancreatic cancer. *Science* 2009;324:1457-61.
5. Hazlehurst LA, Dalton WS. Mechanisms associated with cell adhesion mediated drug resistance (CAM-DR) in hematopoietic malignancies. *Cancer Metastasis Rev* 2001;20:43-50.
6. Longati P, Jesenofsky R, Löhr JM, et al. Pancreas Mini-tumours as Preclinical In Vitro Model for Medium-throughput Drug Screening. *Pancreatology* 2010;10:313 (abstract).
7. Vishweshwar P, McMahon, JA, Bis, JA, et al. Pharmaceutical co-crystals. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 2006, 95: 499-2006
8. Banerjee S, Li Y, Wang Z et al. Multi-targeted therapy of cancer by Genistein, *Cancer Lett.* 2008 269: 226-242
9. Banerjee S, Zhang Y, Ali S, et al Molecular evidence for increased antitumor activity of gemcitabine by genistein in vitro and in vivo using an orthotopic model of pancreatic cancer. 2005 *Cancer Res.* 65, 9064-9072.
10. Marini H, Bitto A, Altavilla D, et al Breast safety and efficacy of genistein aglycone for postmenopausal bone loss: a follow-up study. (2008) *J Clin Endocrinol Metab.* 93, 4787-4796.

MATTHIAS LÖHR, PROFESSOR, CLINTEC, GASTROCENTRUM KIRURGI, KAROLINSKA INSTITUTET, MATTHIAS.LOHR@KI.SE

JÄVSFÖRHÅLLANDEN: INGA

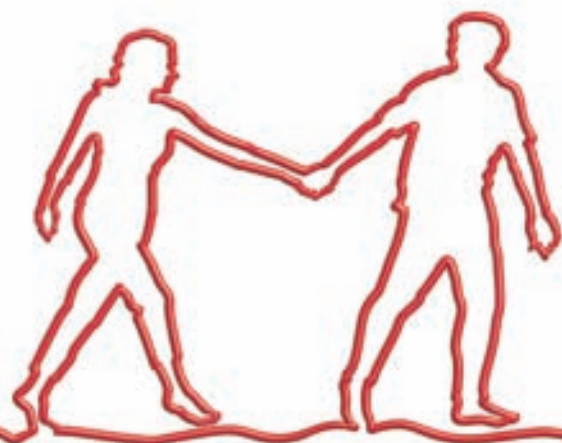
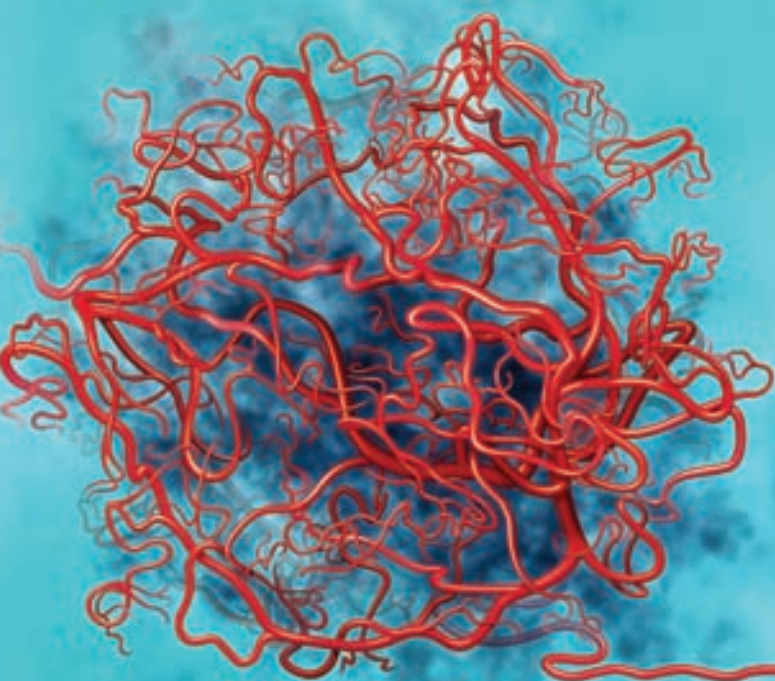


BRIGITTA OMAZIC, ÖVERLÄKARE, CENTRUM FÖR ALLOGEN STAMCELLSTRANSPLANTATION, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, BRIGITTA.OMAZIK@KI.SE

JÄVSFÖRHÅLLANDEN: INGA



Ta kontroll över angiogenesen



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.

Njurcellscancer – 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, sårsläkning, hypertension,
proteinuri, tromboemboli, neutropeni, hjärtinsufficiens, blödning.

Kontraindikationer: Graviditet.

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

Produktresumé uppdaterad 2010-08-31. (L01XC07, B, EF).

AVASTIN[®]
bevacizumab
Leading angiogenesis
inhibition

Nordic HER2 – State of the Art

**Växande gensvar från
nordiska bröstcancerläkare**



Den 1 oktober anordnades det tredje nordiska symposiet om HER2 och bröstcancer Nordic HER2 – State of the Art. Ämnet möter ett växande gensvar och denna gång kom cirka 120 deltagare från cirka åtta länder till mötet som hölls på Arlanda Conference and Business Center norr om Stockholm.

Minna Tanner, adjungerad professor vid Tammerfors universitet, inledde symposiet med en exposé över HER-familjen (human epidermal growth factor receptor). Hon talade om de fyra olika receptorernas egenskaper och potential – men också dess begränsningar – som måltavlor för läkemedel mot bröstcancer.

Den första receptorn som upptäcktes var HER1, även kallad EGFR. Den är inblandad i den normala tillväxten och differentieringen av våra celler. Störningar i EGFR-signaleringskanalen kan leda till att normala celler förändras till att bli tumörceller.

HER2/neu (även kallad erbB2) skiljer sig från de övriga receptorerna i gruppen genom att inte ha några kända ligander som kan påverka receptorns signalering. Receptorn aktiveras genom ihopslagning, dimerisation, med andra HER2-molekyler eller andra HER-molekyler. Överuttryck av HER2 i bröstcancertumörer är förknippat med sämre prognos och sämre överlevnad än för andra tumörer.

HER3 har ingen tyrosinkinasaktivitet och bildar ofta dimerer med HER2. Sådana dimerer är starka aktiverare av signalvägen PI3K/Akt som har en viktig roll i cellens överlevnad och motståndskraft mot cancerläkemedel. Tyrosinkinas är ett signalprotein som kontrollerar celltillväxt. Läkemedel som hämmar tyrosinkinas, (TKI, till exempel imatinib/Glivec, dasatinib/Sprycel och nilotinib/Tasigna) har varit framgångsrika mot bland annat kronisk myeloid leukemi, KML.

HER4 slutligen har stor betydelse för utveckling av hjärtat och hjärnan. Det finns möjligen ett samband mellan uttryck av receptorn och närvaro av hor-

monreceptorer i brösttumörer och den kan innebära en mer gynnsam prognos för patienten.

Minna Tanner underströk att forskning inom detta område är viktig för utveckling av nya läkemedel.

TKI MOT MÅNGA TUMÖRTYPER

EGFR (HER1) är ett bra mål för behandling av bland annat huvud/halstumörer, blås-, lung- och koloncancer. Men sannolikt är receptorn ingen viktig måltavla när det gäller behandling av HER2-positiv bröstcancer. HER1 uttrycks i 1–2 procent av alla brösttumörer. Andelen för HER2 är cirka 15 procent.

– I en fas II-studie hade tyrosinkinashämmaren gefitinib (Iressa) begränsad effekt mot avancerad bröstcancer och i en annan studie hade uttryck av EGFR begränsad betydelse för effekten av lapatinib (Tyverb), en annan tyrosinkinashämmare, vid metastaserad bröstcancer. I dag är det oklart om det finns något kliniskt värde i kombinationsterapi mot HER1 och HER2, sade Minna Tanner.

Monoklonala antikroppar är en annan grupp läkemedel som visat sig ha en effekt på HER-receptorer. Två exempel är trastuzumab (Herceptin) och pertuzumab (som ännu inte har något produkt-namn).

– Pertuzumab, som förhindrar dimerisering mellan HER2 och HER3, har inte visat sig mer effektivt än trastuzumab som enbart inriktar sig på HER2, menade Minna Tanner.

En fördel med små molekyler som tyrosinkinashämmare är att de kan passera cellmembraner och blod/hjärnbarriären, något som är angeläget när man vill komma åt metastaser som infiltrerat centrala nervsystemet. Antikroppar som

trastuzumab är för stora för att kunna passera in till hjärnan.

Resistens mot trastuzumab kan bero på p95HER2, en del av HER2 som kan spjälkas av innanför cellmembranen och som därmed inte är åtkomligt för trastuzumab utanför cellen.

I studier har överuttryck av p95HER2 kopplats till dålig prognos. I prekliniska studier har dock lapatinib visat sig verksamt mot sådana bröstcancerceller.

Minna Tanner slog fast att HER2-positiva tumörer kan se mycket olika ut. Receptorernas signalvägar förgrenas och den optimala terapin kan förutsätta terapi riktad mot mer än en receptor. En kombination av antikroppar och små molekyler kan vara den mest effektiva strategin för att förhindra hjärnmetastaser.

ÖKAD ANALYSSÄKERHET

Mårten Fernö, professor i onkologi vid Skånes universitetssjukhus i Lund, beskrev ett drygt tio år långt arbete inom den Svenska HER2-analysgruppen. De två som bildade gruppen var patologerna Gunilla Chebil, Helsingborg och Göran Elmberger, Stockholm.

År 2009 utvidgades ambitionen till att utöver HER2 även omfatta andra faktorer som numera undersöks rutinmässigt: östrogen- och progesteronreceptorer samt tillväxtmarkören Ki67. Samtidigt bytte gruppen namn till SweQa-Breast cancer. Gruppen samarbetar bland annat med Svenska bröstcancergruppen (SweBCG) och Bröst-KVAST, patologernas kvalitetssäkring inom bröstcancervården.

En del av gruppens arbete har varit enkäter om verksamheten och studier av reproducerbarheten hos de svenska laboratorier som analyserar HER2.

Andelen brösttumörer som undersöks för HER2 ökar i Sverige. År 2005 analyserades 78 procent av samtliga primära brösttumörer. Två år senare hade andelen stigit till 92 procent. Andelen HER2-positiva prover var 11–13 procent, en andel som är jämförbar med till exempel finsk forskning.

Resultatet från svenska patologi-laboratorier blir allt mer samstämmiga. Det framgick av utfallet av 11 prover som sändes ut till 24 laboratorier åren 2005 och 2006. Kappavärdet ökade till exempel för immunohistokemi, IHC, från 0,79 år 2005 till 0,86 året därpå.

Ju högre kappavärde desto större likhet i laboratoriernas svar. Total enighet för samtliga prover skulle ha gett kappavärdet 1,00. Kappavärden över 0,6 betraktas som bra.

– Riktigt nöjd kan man dock inte vara om värdena är lägre än 0,8, nivån för mycket gott resultat, sade Mårten Fernö.

I år har en ny omgång prover och fler analysmetoder utvärderats. Tolv prov ingick och 25 laboratorier deltog. Så här blev utfallet:

- 0,87 för IHC-HER2, immunohistokemi.
- 0,95 för ISH-HER2, in situ-hybridisering.
- 0,81 för ER, östrogenreceptorer (cut-off 10 procent).
- 0,91 för PgR, progesteronreceptorer (cut-off 10 procent).
- 0,54 för Ki67-analys (cut-off 20 procent).

Att laboratoriernas svar varierade kraftigt för Ki67 var kanske inte så överraskande. Det var första gången parametern utvärderades och det saknas standard inom området.

– Laboratorierna använder egna metoder som ser olika ut från labb till labb. Men jag vet att patologerna jobbar hårt för att kappavärdet ska bli högre nästa gång, sade Mårten Fernö.

TYNGD PÅ STÖRST RISKFAKTOR

Professor Ian Ellis, professor och histopatolog vid Nottingham University Hospital, Storbritannien, vidgade perspektivet till markörer där patologer kan bidra till ökad förståelse för bröstcancers biologi.

Hans utgångspunkt var att den enskilde patientens prognos beror på den sammanlagda effekten av ett antal olika faktorer. De biologiska egenskaperna hos tumören är viktiga liksom hur länge tumören har funnits och därmed i vilket stadium den befinner sig.

Patienternas prognos ser olika ut beroende på vilken faktor som studeras. Patienter som avlider i bröstcancer och som diagnostiserats med en grad 1-tumör har en betydligt längre återstående livslängd än patienter med grad 3-tumörer. En liten tumör ger visserligen bättre prognos än en stor, men storleken påver-

kar inte den återstående livslängden för de patienter som kommer att avlida i sjukdomen.

Han konstaterade att ny kunskap leder till att riktlinjerna för behandling förändras. Före 2005 planerades terapin utifrån patientens prognos – vilket innebar likadan behandling för alla med samma prognos. Numera lägger man i stället tyngden på den riskfaktor som bedöms vara störst och individualiserar behandlingen utifrån detta.

– Detta kan också leda till att vi i vissa fall måste avstå från behandling för att patienten har en så god prognos att



En kombination av antikroppar och små molekyler kan vara den mest effektiva strategin för att förhindra hjärnmetastaser.”



Professor Ian Ellis, professor och histopatolog vid Nottingham University Hospital, Storbritannien



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

KRAFTFULL MOT SMÄRTA

i balans med naturliga funktioner

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

Targiniq® innehåller en opioid.

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

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

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



Jorma Isola, professor vid institutet för medicinsk teknologi, Tammerfors universitet.

behandlingen knappast kan förbättra den. Detta är viktigt eftersom det finns en frestelse att vara alltför aktiv, sade Ian Ellis.

Proteinmönster, tumörers gensignatur, är i ropet, men är sådana analyser värdefulla?

– Det beror på vad det är för material som används. Sätter man skräp på chip-pet så kommer det ut skräp. Patologer behövs för att säkra kvaliteten, betonade Ian Ellis.

Något som även begränsar användningen är att sådana gensignaturtester fortfarande är dyra – även om priserna är på väg ner.

Något som enligt Ian Ellis också är värt att begrunda är att visserligen får vi mer underlag för kliniska beslut ju fler olika slags tester vi utför, men samtidigt riskerar vi att få data som talar emot varandra – något som inte underlättar klinikerns arbete.

Sedan gav **Jorma Isola**, professor vid institutet för medicinsk teknologi, Tammerfors universitet, en översikt av nyheter inom analystekniken.

Immunohistokemisk teknik kan förbättras med digital bildanalys. Det finns ett antal olika kommersiella aktörer som erbjuder sådan teknik. Utöver det finns en gratis webbapplikation (<http://imtmicroscope.uta.fi/immunomembrane>) som utvecklats i Tammerfors. Algoritmen bygger på intensiteten i infärgning och hur fullständigt membran infärgats i enlighet med riktlinjer för HER2.

– Det är bara att ladda upp sina bilder och klicka på "analysera". Utöver HER2 har vi utvecklat tillämpningar för östrogen- och progesteronreceptorer samt Ki-67. Vill man kan man även ladda ner programmet till sin egen dator i stället för att använda webbversionen, sade Jorma Isola.

FÖRDRÖJA SJUKDOMSFÖRLOPPET

Inom området p95HER2 kommer flera studier inom de närmaste åren. Kanske kan dessa kunskaper ge ledning om valet av läkemedel. Standardiserade test är på väg, sade Jorma Isola.

De flesta kvinnor med HER2-positiv bröstcancer behandlas adjuvant med kemoterapi och trastuzumab i minst ett år. Trots denna behandling sker varje år en progression hos 4–7 procent av patienterna. Ett skäl till detta är att 20–45 procent av patienterna redan vid diagnos har fritt cirkulerande tumörceller i blodet och mikrometastaser kan upptäckas i deras benmärg.

Syftet med kemoterapi för patienter med metastaserad bröstcancer är att fördröja sjukdomsförloppet, lindra symtom och i bästa fall förbättra patientens livskvalitet – inte att bota. Det konstaterade **Sven Tyge Langkjer**, docent vid Århus Universitetshospital, Danmark.

– På tidigt 1980-tal gav vi ofta tamoxifen utan att ens veta om patienten hade en hormonkänslig tumör eller inte. I dag har vi en individualiserad terapi, sade han.

Kombinationsmöjligheterna är fler med flera alternativ för HER2-riktad terapi, kemoterapi och hormonbehandling.

Fler patienter svarar på behandling och överlevnaden förbättras när HER2-riktad terapi kombineras med kemoterapi.

Den nordiska HERNATA-studien ville ge svar på frågan om vilken kombination med trastuzumab som är att

föredra: docetaxel (Taxotere) eller vinorelbin (Navelbine). I mars i år presenterades data på den europeiska bröstcancerkongressen, EBCC.

Docetaxel gav fler blodbiverkningar. Leukopeni var dubbelt så vanligt (40 respektive 21 procent) och febrila neutropenier noterades hos 36 procent respektive 10 procent av deltagarna i studien. Även andra biverkningar som infektioner och neuropatier sågs oftare i docetaxelarmen av studien.

– Till vissas förvåning sågs inga större skillnader i resultatet. Tid till progress skiljde sig inte signifikant, inte heller den totala överlevnaden. Men vinorelbin var överlägset på en punkt. Mediantiden till behandlingssvikt var 7,7 månader jämfört med 5,6 månader för docetaxelarmen. Vår slutsats är att vinorelbin i kombination med trastuzumab bör övervägas som första linjens terapi, sade Sven Tyge Langkjer.

JU TIDIGARE DESTO BÄTTRE

Att HER2-positiv bröstcancer är en aggressiv sjukdom ger starka skäl att påbörja behandling med HER2-riktad terapi så fort som möjligt.

– Ju tidigare man inleder behandling med trastuzumab desto bättre blir effekten. Om behandlingen påbörjats adjuvant kommer även förekomsten av hjärnmetastaser att minska, sade **Thomas Hatschek**, docent vid Radiumhemmet, Karolinska universitetssjukhuset i Solna.

Fyra stora studier gav underlag för tidig terapi: HERA, NSABP-B31, NCC-TG och BCIRG 006. Ett års behandling med trastuzumab minskade risken för återfall i sjukdom efter två år. Även överlevnaden ökade efter tidigt insatt trastuzumab.

Att skillnaden i överlevnad är liten och inte signifikant i HERA-studien efter fyra års uppföljning tror Thomas Hatschek kan bero på att man efter ett år gjorde en ny randomisering av deltagarna. De som fått ett års behandling med trastuzumab randomiserades till ytterligare ett års behandling eller placebo medan kontrollgruppen randomiserades till antingen ett eller två års behandling.

– Denna tvåstegsdesign gör att det blir svårare att utvärdera data, sade Thomas Hatschek.



VOTRIENT:

Fördröjer progressen av avancerad njurcellscancer.

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

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

Votrient (pazopanib) Rx, EF, ATC KOD L01XE11

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

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

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

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

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

Referens:

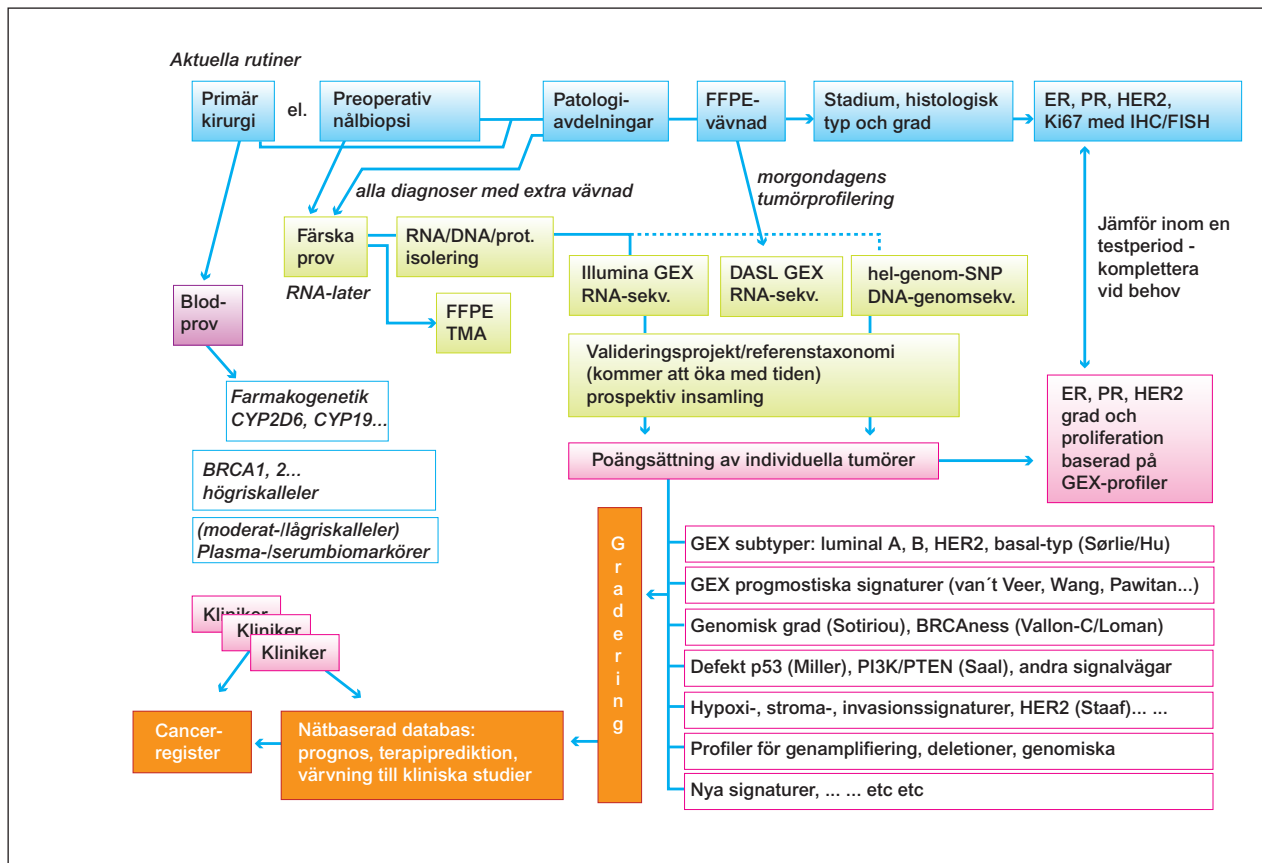
1. Sternberg CN, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized Phase III trial. JCO 2010;28:1061-1068.



GlaxoSmithKline
Oncology

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

SCAN B I KLINISK PRAKTIK



Figur 1. SCAN-B samlar inom den kliniska rutinen i södra sjukvårdsregionen in prov från bröstcancerpatienter för genvuttrycks- och genomanalys. Målet är att utifrån dessa populationsbaserade analyser (cirka 1 500 patienter/år) utveckla och noggrant utvärdera nya diagnostiska, prognostiska och prediktiva signaturer för bedömning av tumörer. Dessa kliniskt validerade bedömningar kommer att användas vid kliniska beslut för patienten. FFPE = formalinfixerat paraffinbäddat material; TMA = vävnadsmikroarray.

Källa: Lao Saal, Create Health, Lund.

Finns det ett värde i att sätta in HER2-riktad terapi redan före kirurgi hos patienter med lokalt avancerad HER2-positiv bröstcancer, har bröstcancerforskare frågat sig.

Svaret är kanske ja. NOAH-studien hade en grupp patienter som behandlades med serier av kemoterapi i kombination med trastuzumab före operation och en som inte fick trastuzumab. Efter tre års uppföljning var risken för återfall 45 procent lägre bland dem som behandlats neoadjuvant med trastuzumab.

– Även överlevnaden var bättre, men nådde inte signifikans efter tre års uppföljning, men jag tror att det handlar om för kort uppföljningstid och att för få händelser inträffat under den tiden, sade Thomas Hatschek.

EFFEKT OCH GIFTIGHET

Professor **Per Eystein Lønning**, Haukelands universitetssjukhus, Bergen,

Norge hade fått som uppgift att sja något om framtida behandling av HER2-positiv bröstcancer.

– Med detta tema förvandlas jag från professor till profet. Det är så klart omöjligt men jag vill ändå ge några tänkbara bilder, sade han.

Han tog avstamp från konstaterandet att dagens studier utforskar den optimala effekten men också giftigheten hos olika behandlingsregimer. Inte bara hjärttoxicitet utan även svår diarré kan göra en tänkbar terapi omöjlig att använda.

En artikel publicerad i Journal of Clinical Oncology (20 juni 2010) berättade om att det inte var möjligt att fortsätta en jämförelse mellan lapatinib och trastuzumab i kombination med kemo-terapi eftersom en hög andel av patienter som fick lapatinib drabbades av grad 3-diarréer.

När det gäller resistens mot trastuzumab tycks förekomst av p95HER2 vara

betydelsefull. I en liten studie var trastuzumab effektivt hos 19 av 37 patienter som var p95HER2-negativa, medan endast hos en av nio patienter som var p95HER2-positiva.

En annan studie pekar mot att förekomst av p95HER2 inte påverkar den kliniska effekten av lapatinib. Inte heller påverkades utfallet om lapatinib gavs som ensamt läkemedel eller i kombination med capecitabin (Xeloda).

En intressant iakttagelse i experimentella studier är att lapatinib tycks leda till fler HER2-receptorer på cellytan vilket kan ge en förbättrad effekt av trastuzumab i nästa steg, helt enkelt för att trastuzumab då har fler mål att binda till.

Traditionellt har man tänkt att hormonbehandling haft lite att göra med HER2, eftersom de flesta östrogenreceptorpositiva bröstcancrar är HER2-negativa.

– Men ungefär hälften av HER2-positiva tumörer är också positiva för östrogenreceptorer, vid en cut-offgräns på 10 procent. Och om trastuzumab eller lapatinib kombineras med anastrozol (Arimidex) eller letrozol (Femar) ökar den progressionsfria överlevnaden, understök Per Eystein Lønning.



”liv”. En mängd studier pågår av molekylära undergrupper, prognos, terapivar, onkogen signalvägar etc.

Samarbetsprojektet Scan-B (south sweden cancerome analysis network – breast), syftar till att samla data kring merparten av de 1 500 bröstcancerfall som årligen inträffar i södra sjukvårds-

Förekomst av fritt cirkulerande tumör-celler och sådana som börjat växa i benmärg ger värdefull information inför beslut om adjuvant behandling.”

STOR FÖRBÄTTRINGSPOTENTIAL

Create Health är centrum för translationell cancerforskning på Biomedicinskt centrum i Lund. Genom att smälta samman kunskaper från Tekniska högskolan och de naturvetenskapliga och medicinska fakulteterna utvecklas nya metoder för diagnostik och terapi av bland annat bröstcancer.

I botten ligger strävan att identifiera biomarkörer och molekylsignaturer som utgångspunkt för individanpassade behandlingar.

Lao Saal, docent och ansvarig för translationell onkogenetik på Create Health, ställde frågan om det finns utrymme för förbättringar i bröstcancer vården. Femårsöverlevnaden är ju 85 procent och Europa ligger främst i världen.

– Visst finns utrymme för ytterligare förbättringar. Även om en kvinna lever fem år efter diagnos har hon fortfarande 25 procents risk att dö i bröstcancer inom de kommande 15 åren, sade han.

Särskilt för HER2/neu-positiva tumörer finns stor potential för förbättring.

En annan viktig fråga är att med större säkerhet identifiera patienter som är resistent mot behandling, patienter som överbehandlas eller som inte gagnas av behandling.

Studier på molekylärnivå kan ge stor kunskap om tumörers uppkomst och

regionen. I databanken ska det finnas klinisk information som är gängse i dag, blodprov, patologisvar, DNA, RNA, proteiner, RNA-sekvenser (figur 1).

Den 24 september i år lades det första patientfallet in i systemet. 2012 ska det finnas ett första prognostiskt Scan-B-test och samma år inleds rekrytering till en klinisk studie på testet.

Ett annat projekt syftar till att kalibrera gextest, genuttryckstest, mot dagens standardmetoder för att mäta bland annat östrogen- och progesteronreceptorer, HER2 och Ki67.

Det finns redan kommersiella test på marknaden, men de kostar betydligt mer än de metoder som används allmänt i dag. Oncotype-DX kostar flera tusen kronor att använda.

På en rak fråga om det svenska testet kommer att bli billigare – om den håller måttet kliniskt när den är färdigutvecklad, svarade Lao Saal.

– Kostnaden per analys sjunker snabbt och halveras varje år. Den är redan i dag under 1 000 dollar, sade Lao Saal.

NYA BIOMARKÖRER BEHÖVS

Nästan alla danska bröstcancerpatienter (90 procent) får systemisk adjuvant behandling.

– Men bara knappt hälften av patienterna har nytta av adjuvant terapi. 40

procent botas av den primära kirurgiska behandlingen och 15 procent återfaller i sjukdom inom fem år trots adjuvant behandling. Det sade professor Nils Brünner, verksam vid Sino-Danish Breast Cancer Research Centre, Köpenhamns universitet.

Slutsatsen är alltså att 55 procent av patienterna inte har någon nytta av adjuvant kemo- och hormonterapi men att de utsätts för biverkningarna. Så vad ska vi göra?

Det finns två alternativ, menade Nils Brünner:

– Vi kan luta oss bakåt och vänta på nya bättre terapier eller identifiera, utveckla och utvärdera biomarkörer som kan förutse prognosen.

Det är bara att konstatera att det inte finns ett allmänt accepterat protokoll för adjuvant terapi för alla högriskpatienter. Ett skäl är patienternas och tumörernas mångskiftande karaktär med avseende på ålder, nodstatus och de biomarkörer som undersöks.

Markörer som HER2 och topoisomeras-II-alfa kan bara identifiera mindre än hälften av de patienter som gagnas av antracykliner adjuvant. Ytterligare en nackdel är att de inte förmår att identifiera patienter som kan skadas av antracykliner.

Det behövs alltså nya biomarkörer för att identifiera resten av dem som gagnas av adjuvant antracyklinterapi. När det gäller taxaner har det föreslagits en rad olika markörer för att spå känslighet men ännu har ingen hållit måttet kliniskt, menade Nils Brünner.

Kanske kan TIMP-1 vara en kandidat? TIMP-1, en kraftig hämmare av ett metalloprotein i vävnad, har flera egenskaper. Bland annat uppmuntras celltillväxt och apoptos bromsas. Riklig förekomst av TIMP-1 innebär aggressiv tumörtillväxt.

I en dansk studie, DBCG 69D, var också TIMP-1-negativa tumörer mer känsliga för antracyklinterapi än TIMP-positiva tumörer. När man analyserade data från den brittiska TACT-studien såg man också att TIMP-1 kanske kan skilja mellan patienter som gagnas eller inte av taxaner i adjuvant terapi.

– Detta är särskilt viktigt eftersom vi saknar biomarkörer för taxaner samtidigt som de används så ofta mot så många olika tumörtyper. Vi behöver

studier som kan bekräfta om TIMP-1 är en värdefull markör eller inte, sade Nils Brünner.

MAGNETISERADE ANTIKROPPAR

Klaus Pantel, professor i tumörbiologi vid Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, har i sin forskning inriktat sig på tumörceller som frigörs från tumören och cirkulerar i kroppen antingen via blodbanor eller lymfsystemet. Av intresse är också de disseminerade celler som har sökt sig in i benmärg.

En utmaning är att hitta tumörceller som uppträder i små mängder, från en på hundra tusen till en på tio miljoner normala celler. Och i nästa steg kategorisera dem och hitta metoder att slå ut dem. Utan att behöva göra biopsier av metastaser.

Flera olika tillvägagångssätt används för att hitta dessa tumörceller, bland annat storlek och densitet. På senare tid har man kartlagt markörprotein på tumörcellerna, varav den vanligaste är EpCAM. Genom att exempelvis koppla antikroppar laddade med en magnetisk komponent till tumörceller kan de upptäckas.

Förekomst av fritt cirkulerande tumörceller och sådana som börjat växa i benmärg ger värdefull information inför beslut om adjuvant behandling. Ofta kan man hitta disseminerade celler i benmärg utan några tecken på metastasering av primärtumören.

Redan 2001 visade Klaus Pantel att förekomst av HER2-positiva disseminerade tumörceller i benmärg förutspådde en sämre prognos.

Men eftersom det är enklare att undersöka blod än benmärg har Klaus Pantel allt mer intresserat sig för blodanalyser. Inte minst viktigt är att följa hur olika behandlingssteg kan förändra karaktären hos patientens sjukdom.

I en tysk studie, Geparquattro, analyserades förekomst av fritt cirkulerande tumörceller före och efter neoadjuvant terapi (kemoterapi och trastuzumab). Före behandlingen registrerades fritt cirkulerande tumörceller hos 22 procent av patienterna och efteråt hos 11 procent.

Studier av fritt cirkulerande tumörceller har också gett information som komplicerar bilden. En patient med en HER2-negativ primärtumör kan mycket väl ha HER2-positiva cirkulerande



Klaus Pantel, professor i tumörbiologi vid Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf



Jonas Bergh, professor vid Radiumhemmet, Karolinska universitetssjukhuset/Solna

tumörceller – även det omvända förhållandet gäller. Det visar data från en tysk studie, DETECT.

– Det innebär till exempel att en patient med HER2-positiva cirkulerande celler trots en HER2-negativ primärtumör kanske gagnas av en HER2-inriktad terapi. Den hypotesen ska nu provas i en studie, sade Klaus Pantel.

ÅRETS MOLEKYL ÄNNU PÅLITLIG

Proteinmolekylen p53 har varit känd sedan länge. 1979 klassades den som onkogen, 1989 betraktades den som en tumorsuppressorgen, senare har den blivit betraktad som genomets väktare.

För 15 år sedan, i oktober 1995, var Jonas Bergh, professor vid Radium-

hemmet, Karolinska universitetssjukhuset Solna, med om att publicera en artikel i Nature Medicine där det sades att p53 är en oberoende prognostisk faktor. Redan två år tidigare utsågs p53 till "Årets molekyl" av tidskriften Science.

– För svenskar är det en uppenbar risk att råka ut för skandaler om du utses till "Årets svensk" men p53 har sluppit skandaler och kvarstår som tillförlitlig och robust, sade Jonas Bergh.

Prekliniska och kliniska data har tytt på att p53-muterade tumörer är resistent mot antracykliner men känsliga för taxaner.

"Kunde mutationsstatus hos p53 användas för val av primär kemoterapi?" var en hypotes som formulerades. Detta

var som en utgångspunkt för studien EORTC 10994 och där slutresultat redovisades på ASCO-mötet i somras.

Det fanns en trend mot att taxanbaserad kemoterapi (docetaxel) gav något bättre progressionsfri överlevnad efter fem års uppföljning än FEC (5-fluorouracil, epirubicin och cyklofosfamid), men skillnaden var inte statistiskt säkerställd. Det fanns inte heller någon säkerställd skillnad för p53-muterade tumörer.

– Slutsatsen är att vi inte kunde bekräfta tidigare hoppgivande fynd. Mutationsstatus för p53 kvarstår som en prognostisk faktor för progressionsfri överlevnad men inte för den ena eller andra kemoterapin, sade Jonas Bergh.

STEN ERIK JENSEN MEDICINSK SKRIBENT



Vårdar du patienter med cancer och vill åka på t ex kurs eller konferens?

Sök pengar (stipendium) hos Cancerfonden!

Välkommen med din ansökan och läs mer på cancerfonden.se/sokanslag

Nu går vi Ronden!



GI-RONDEN – En fallbaserad utbildning om gastrointestinal cancerbehandling

GI-Ronden är en fallbaserad utbildning inom gastrointestinal cancer. Den är framtagen av Roche AB i samarbete med specialister* inom onkologi från alla onkologiska regioner.

GI-Ronden ger en heltäckande bild av de behandlingar som är aktuella idag. Den strävar efter att ge deltagarna ökade färdigheter i att handlägga patienter med GI-cancer på ett adekvat sätt. Den ger också en möjlighet att utbyta erfarenhet kollegor emellan.

GI-Ronden riktar sig till både färdiga specialister och läkare under specialistutbildning.

Målet med utbildningen är att få ett korrekt och likartat synsätt för behandling av GI-cancer i hela landet.

Kursansvariga och ansvariga för kursinnehåll:

Professor Mef Nilbert, Onkologiska kliniken, Skånes universitetssjukhus, Lund och ÖI Gustav Ullenhag, Onkologiska kliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala.

Utbildningen är faktagranskad av Professor Bengt Glimelius, Onkologiska kliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala.

* **Handledare:** ÖI Jakob Eberhard, Onkologiska kliniken, Skånes universitetssjukhus, Lund, ÖI Tor Ekman, Onkologiska kliniken, JK, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg, ÖI Eva Fernebro, Onkologiska kliniken, Centrallasarettet, Växjö, ÖI Petra Flygare, Onkologiska kliniken, Länssjukhuset, Sundsvall, ÖI Johan Haux, Onkologiska kliniken, Universitetssjukhuset, Linköping, ÖI Ingrid Ljuslinder, Onkologiska kliniken, Norrlands universitetssjukhus, Umeå, ÖI Ulrika Palenius, Onkologiska kliniken, Skånes universitetssjukhus, Malmö, ÖI Jan-Henry Svensson, Kirurgkliniken, Kärnsjukhuset, Skövde, Specialistläkare Katarina Öhring, Onkologiska kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna.

Vid första utbildningstillfället fick GI-Ronden högsta betyg i sin helhet. Några kommentarer:

”Mycket bra utbildning med relevanta patientfall”

”Värdefulla kliniska tillämpningar”



IPULS-nr: 2010-0087
Utbildningen har granskats och godkänts av IPULS.
Fullständig utbildningsbeskrivning finns på www.ipuls.se

Utbildningen sker löpande under 2011

För mer information kontakta Eivor Örenmark, Roche AB, eivor.orenmark@roche.com eller telefon 08-726 12 00.



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



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

SPRYCEL
dasatinib

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

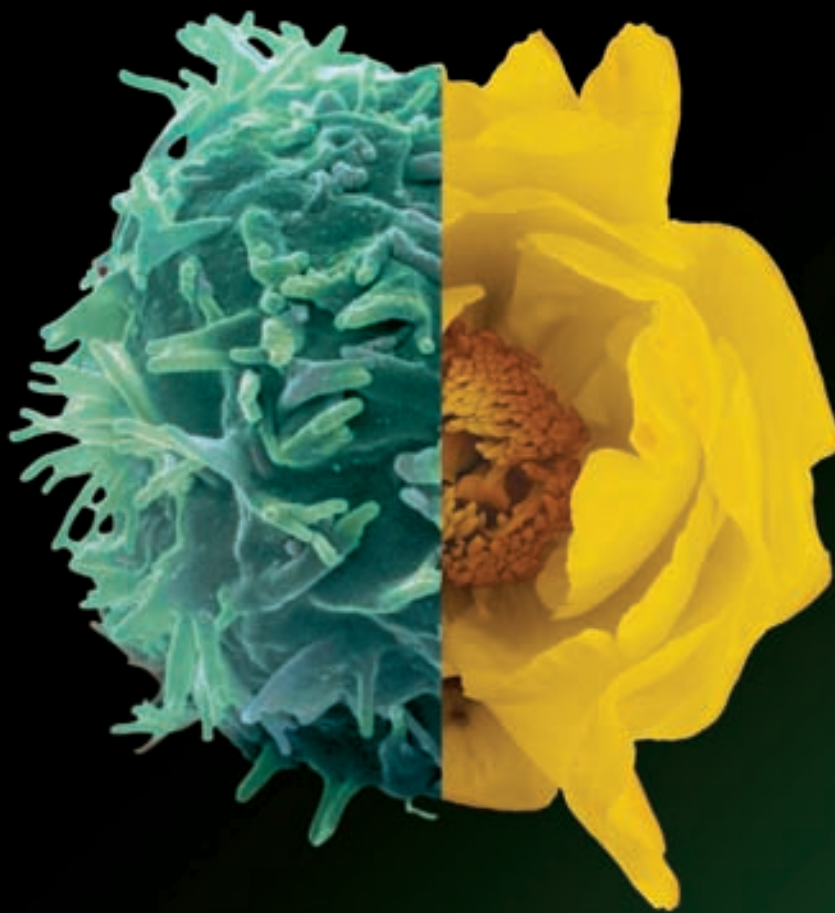
Sprycel® (dasatinib) Proteinkinashämmare, ATC-kod L01XE06.

Indikationer: Sprycel är indicerat för behandling av vuxna med kronisk myeloisk leukemi (KML) i kronisk fas, accelererad fas eller blastkris, med resistens eller intolerans mot tidigare behandling inklusive imatinib mesylat. Sprycel är också indicerat för behandling av vuxna med Philadelphia-kromosom-positiv (Ph+) akut lymfatisk leukemi (ALL) och lymfoid blastisk KML med resistens eller intolerans mot tidigare behandling. Varningar/försiktighet: Behandling ska inledas av läkare med erfarenhet av att diagnostisera och behandla patienter med leukemi. Dosminskning kan behövas i vissa fall av påverkan på blodbildningen eller vid svår vätskeretention. Sprycel kan interagera med läkemedel som metaboliseras av CYP3A4. Styrkor och förpackningar: 20 mg, 50 mg och 70 mg: 60 filmdragerade tabletter/förp. 100 mg: 30 filmdragerade tabletter/förp. Ytterligare information: Sprycel är receptbelagt och förmånsberättigat. För fullständig information och pris, se www.fass.se. Texten är baserad på produktresumé: 5 maj 2010
Bristol-Myers Squibb, Box 15200, 167 15 Bromma, Tel. 08-704 71 00



Bristol-Myers Squibb

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



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

Tyverb[®]
lapatinib

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

Tyverb (lapatinib) Rx, EF, L01XE07

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

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

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

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

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

Referens: Tyverb produktresumé.

GlaxoSmithKline AB
Box 516 169 29 SOLNA
Telefon 08-638 93 00, Telefax 08-638 94 60
www.glaxosmithkline.se
info.produkt@gsk.com