



Onkologi

i sverige •

den oberoende
tidningen för
svensk cancervård

HODGKINS LYMFOM

**Förlängd överlevnad
ökar sena biverkningar**

**Selektiv strålbehandling
vid ändtarmscancer**

Sjukhusövergripande
rehabiliteringsförsök

**Resistens, testmetoder
och aktuell HER2-forskning**

Effektiv antiemetikabehandling från början

Aloxi® palonosetron – Endos dag 1¹

Rekommenderat av NCCN² och MASCC³

NCCN har Aloxi som förstahandsval före de andra 5-HT₃-receptorantagonisterna för att förhindra akut och fördröjt illamående vid både måttlig och högemetogen kemoterapi²

MASCC:
"Vid måttlig emetogen kemoterapi (förutom när cyklofosamid+antracyclin kombineras) rekommenderas en profylaktisk behandling mot akut illamående och kräkningar med Aloxi i kombination med flera dagars steroider"³



HELSINN
www.helsinn.com

Referenser: 1. Aloxi produktresumé 2010-12. 2. National Comprehensive Cancer Network guidelines version 1 2012 www.nccn.org. 3. MASCC/ESMO Antiemetic Guidelines 2011, www.mascc.org.

Aloxi, Palonosetron. **Indikation:** profylax mot akut illamående och kräkningar i samband med högemetogen kemoterapi vid cancer och profylax mot illamående och kräkningar i samband med måttligt emetogen kemoterapi vid cancer. Aloxi skall endast användas före administrering av kemoterapi. Försiktighet ska iakttas vid samtidig användning av palonosetron och läkemedel som förlänger QT-intervallet, eller hos patienter som har eller sannolikt kan utveckla en förlängning av QT-intervallet. Inte vid någon av de testade dosnivåerna inducerade palonosetron kliniskt relevant förlängning av QTc-intervallet. **Dosering:** 250 µg palonosetron ges som en enstaka intravenös bolusdos ungefär 30 minuter innan kemoterapin påbörjas. Injektionen av Aloxi skall ta 30 sekunder. **Förpackningar:** Injektionsvätska, lösning 250 µg, 5 ml injektionsflaska. A04AA05. R_x, EF. Uppdatering av produktresumén 2010-12. För fullständig information vid förskrivning se fass.se. BP-2011-08

sobi
SWEDISH ORPHAN BIOVITRUM

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



Regionala Cancercentrum börjar ta form

Nu närmar sig slutet av ännu ett år. Massor har hänt, som vanligt.

En av de stora händelserna inom cancerområdet är givetvis att bildandet av sex regionala cancercentrum i landet nu börjar ta form.

En diskussion kring beslutsnivåer har startat och i maj träffades en överenskommelse mellan regeringen och Sveriges kommuner och landsting om att under två år plocka fram ett förslag om fördelning och en bedömning av hur beslut bör tas mellan och inom de regionala enheterna.

Ett antal kriterier som är viktiga att uppfylla har definierats. Det handlar om minsta volym per åtgärdande sjukhus, multidisciplinära ronder, kompetenskrav på team, kompetenstillgång, minsta bemanningskrav över tid, nödvändig diagnostisk/terapeutisk utrustning, krav på andra specialiteter på plats, osv, osv ...

Vi hoppas kunna återkomma med rapporter kring hur implementeringen av de regionala cancercentrumen går ute i regionerna. Ett projekt med koppling till regionaliseringen och som just nu håller på att starta inom Region Halland är utvecklingen av en modell för sjukhusövergripande cancerrehabilitering. Läs mer om det i tidningen.

Trevlig läsning!

Patrik Gustavsson
Chefredaktör

redaktionsråd



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



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



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



Elisabet Lidbrink
Överläkare
Radiumhemmet
Karolinska Universitets-
sjukhuset

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

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

ISSN1653-1582© Pharma Industry Publis-
hing AB 2005



Åt var och en efter sitt behov

Målsökande läkemedel är vägen framåt inom medicinen säger många. Molekyler med precisa verkningsmekanismer, som verkar precis där de ska. Men vi tycker att man ska vara träffsäkrare än så.

Träffsäker behandling

Molekyler som verkar på rätt plats i kroppen är bara en del av ekvationen. Det gäller också att veta vilka patienter som drar nytta av läkemedlet, vilka som inte gör det – och hur man skiljer dem åt.

I optimal dos

Nya verkningsmekanismer ställer traditionell doseringsfilosofi på huvudet. Det är inte längre självklart att söka maximalt tolererbara dos. Vi tror att det är bättre att behandla med en optimal biologisk dos, för bästa balans mellan effekt och biverkningar. Rätt läkemedel, för rätt patient, i rätt dos. Det är vad vi menar med individualiserad behandling. Det handlar helt enkelt att ge åt var och en efter sitt behov.

24

18

32

74

70

66

Multipelt myelom

Familjedag fyller ett behov 14
Anja Håkansson

Rehabilitering

Försök med sjukhusövergripande
cancerrehabilitering 18
Patrik Göransson

Kolorektal cancer

Selektiv strålbehandling kan
förbättra överlevnaden 24
Annica Holmqvist

HER2 SoTA

Resistens, testmetoder och aktuell
HER2-forskning i fokus 32
Sten Erik Jensen

Forskning

Syntetisk letalitet – Ny princip för
cancerbehandling 46
Thomas Helleday

Bröstcancer

Kicki Wallersymposiet 2011 52
Elisabet Lidbrink

Referat

Multidisciplinära centra
räddar liv på patienter med
komplicerade sarkom 60
Sten Erik Jensen

Ovarialcancer

Det behövs fler studier av
äggstockscancer 66
Sten Erik Jensen

Hodgkins lymfom

Förlängd överlevnad ökar sena
biverkningar 70
Anne Andersson

Psykosocial onkologi

Det goda samtalet skapar
tröst och säkerhet 74
Maria Albertsson

Hematologi

MPD i fokus i Uddevalla 80
Anna Hugosson, Ulrik Overgaard
och Maria Liljeholm

Utbildningar

GI Ronden 93
Supportive Care i ett
nytt perspektiv 94

Redaktörens rader

3

Redaktionsråd

4

Notiser

8

En erfaren debutant

Plats på scen för ett nytt läkemedel.

Ribovact® (bendamustin) är ett nytt cytostatikum i gruppen alkylerare för behandling av:

- Indolenta non-Hodgkin-lymfom
- Kronisk lymfatisk leukemi
- Multipelt myelom

Ribovact® har en helt egen aktivitetsprofil* och behandling med Ribovact® innebär låg risk för korsresistens och en låg risk för neurotoxicitet.^{1,2}

Bendamustin skapades redan i slutet av 60-talet som ett alternativ till de etablerade alkylerande cytostatika. Det är numera godkänt i ett 15-tal länder. Nu är det Sveriges tur.

**Jämfört med andra alkylerande cytostatika (cyklofosamid, klorambucil och melfalan).³*



Ribovact® (bendamustin). ATC-kod L01AA09. **Indikationer:** Kronisk lymfatisk leukemi (Binet stadium B eller C). Förstahandsbehandling av patienter för vilka kombinationskemoterapi med fludarabin inte är lämplig. Indolenta non-Hodgkin-lymfom. Som monoterapi hos patienter som har progredierat i sin sjukdom under eller inom 6 månader efter behandling med rituximab eller en rituximabinnehållande regim. Multipelt myelom (Durie-Salmon stadium II med progress eller stadium III). Förstahandsbehandling i kombination med prednison för patienter äldre än 65 år som inte är lämpliga för autolog stamcellstransplantation och som har klinisk neuropati vid diagnostillfället, vilket utesluter användning av talidomid- eller bortezomibinnehållande behandling. **Förpackningar:** Pulver till koncentrat till infusionsvätska 2,5 mg/ml. Injektionsflaska 25 mg pulver/26 ml, 5 st. Injektionsflaska 100 mg pulver/60 ml, 5 st. **R. EF** Datum för översyn av SPC 2011/09/02. För mer information se www.fass.se. **Referenser:** 1. Strumberg D et al. Anticancer drugs 1996; 7:415–21. 2. Bremer K. J Cancer Res Clin Oncol 2002; 128:603–9. 3. Leoni LM et al. Clin Cancer Res 2008; 14(1):309–17.



BRO:s utmärkelse hamnade i Stockholm

BRO:s utmärkelse går i år till **Jan Frisell**, kirurg och professor vid Karolinska institutet. Han har ägnat mer än tre decennier åt forskning och klinisk utveckling av bröstcancer vården och är något av en pionjär inom arbetet med centrumbildningar med patienten i fokus.

Utmärkelsen, som ges i samarbete med AstraZeneca, får han för "mångårigt hängivet arbete för bröstcancerbehandlade genom betydelsefull klinisk patientnära forskning samt för sitt varma engagemang som brobyggare mellan patient, vårdkedja och beslutsfattare inom vården". (Källa: Bröstcancerföreningarnas riksorganisation, BRO)

Forskningsstipendier i hematologi utdelade

För femte året i rad delar Roche AB i samarbete med Svensk förening för hematologi ut 200 000 kronor med syfte att stödja hematologisk klinisk forskning med särskild inriktning på lymfoproliferativa sjukdomar.

I år har stipendiekommittén beslutat tilldela tre kliniska forskare del av stipendiet.

Doktor **Marzia Palma**, Hematologiskt centrum, Karolinska universitetssjukhuset, Solna, tilldelas 100 000 kronor för arbete med projektet "Telomeras som prognostisk faktor och målstruktur för vaccinterapi vid kronisk lymfatisk leukemi."

Doktor **Lena Brandefors**, Medicinkliniken, Sunderby sjukhus, tilldelas 50 000 kronor för arbete med projektet "Dominant ärftlig hyperfosforylerat paraprotein antigen hos sporadisk och familjär Waldenströms macroglobulinemi och IgM MGUS: en fall-kontroll studie från norra Sverige."

Doktor **Martin Stenson**, Sektionen för hematologi och koagulation, Sahlgrenska sjukhuset, Göteborg, tilldelas 50 000 kronor för arbete med projektet "Prognostiska faktorer vid diffust storcelligt B-cellslymfom- en populationsbaserad studie.". (Källa: Roche)

Årets bröstsjuksköterskor finns i Norrland

Priset Årets bröstsjuksköterska har instiftats av BRO i samarbete med Novartis för att uppmärksamma bröstsjuksköterskornas viktiga arbete.

– Inte sällan hamnar sjuksköterskan i skuggan av doktorn, men den som själv är eller har varit sjuk vet att sköterskans roll aldrig kan överskattas, säger Elizabeth Bergsten Nordström, ordförande för BRO.

I år går priset till **Maria Forssell** som arbetar på Skellefteå lasarett, och **Britt Andersson** från Sundsvalls sjukhus.

Maria Forssell får priset "för sitt varma engagemang och professionella bemötande av patienter samt för sitt idoga arbete med rehabiliteringskurser för bröstcancerbehandlade vilket ger dessa personer ett enormt stöd att gå vidare i livet", enligt BRO-styrelsen.

Britt Andersson från kirurgkliniken i Sundsvall, belönas "för sitt helhjärtade arbete genom att i varje enskilt möte ge bröstcancerbehandlade stöd och finnas som en ledsagare längs vårdkedjan samt för sin ihärdiga kamp för att lymfterapi ska få finnas kvar vid sjukhuset". (Källa: Bröstcancerföreningarnas riksorganisation, BRO)



Maria Forssell



Britt Andersson

Nu ingår Afinitor[®] (everolimus) i det svenska nationella vård- programmet för njurcancer¹ – med högsta rekommendationsgrad (A) vid sekventiell behandling.



Everolimus kan övervägas efter svikt på behandling med tyrosinkinashämmare mot VEGF vid metastatisk njurcancer.¹

Referenser: 1. Nationellt vårdprogram 2010. Nationella arbetsgruppen för njurcancer.

R F ATC kod: L01XE10. Indikationer: Afinitor (everolimus) är indicerat för behandling av patienter med avancerad njurcancer, där sjukdomen har progredierat under eller efter behandling med VEGF-hämmare. Beredning: tablett 5 och 10 mg. Kontraindikationer: Överkänslighet mot rapamycinderivat. Graviditet. Varningar och försiktighet: Afinitor har immunsuppressiva egenskaper. Afinitor skall ej ges vid gravt nedsatt leverfunktion eller vid samtidig behandling med levande vaccin. Hos patienter med galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption bör Afinitor undvikas. Försiktighet bör iaktas före och efter kirurgiskt ingrepp pga. försämrad sårhäkning. För ytterligare information beträffande: pris, dosering, varningar, försiktighet, biverkningar och hantering se, www.fass.se. Senaste översyn av Produktresumé: 2010-05-10

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


AFINITOR[®]
(everolimus) Tabletter
Byt spår

Risk för cancer efter transplantation

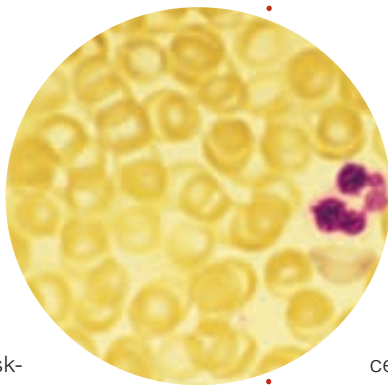
Vissa personer insjuknar i lymfkörtelcancer efter organtransplantation, ett mycket allvarligt tillstånd med hög dödlighet. Ett vanligt herpesvirus, Epstein-Barr virus (EBV), spelar en viktig roll för sjukdomsutvecklingen. En ny forskningsstudie syftar till att öka kunskapen om EBV och andra faktorer som kan påverka utvecklingen av och överlevnaden i lymfkörtelcancer.

– Eftersom många transplanterade får eftervård på mindre sjukhus är det viktigt att sprida kunskapen om sambandet mellan immunsuppressiv behandling mot avstötning, herpesvirus och lymfkörtelcancer, säger Amelie Kinch, infektionsläkare på Akademiska sjukhuset i Uppsala och ansvarig för den nationella studien.

Att insjukna i lymfkörtelcancer efter en organtransplantation är ett oerhört allvarligt och livshotande tillstånd. Ett viktigt mål med studien är att hitta sätt att ringa in personer med hög risk. Målet är att tidigt diagnostisera och behandla patienterna innan de fått en fullt utvecklad, spridd cancer. Vid förstadiet till cancer är prognosen betydligt bättre.

Den nya studien omfattar 137 patienter, som under åren 1970–2006 insjuknade i lymfkörtelcancer efter transplantation av njure, hjärta, lunga, lever eller bukspottskörtel.

Behandlingen som ges för att förhindra avstötning påverkar också de vita blodkroppar som har till uppgift att hålla tillbaka virusinfektioner som EBV. När viruset släpps utan kontroll kan de infekterade cellerna växa okontrollerat och bilda cancer. Cancerrisken varierar från en till tre procent vid njur- och levertransplantation till mellan tre och nio procent vid lung- och hjärttransplantation. (Källa: Akademiska sjukhuset)



Ämne som stör cellers hantering av proteinavfall kan bli nytt cancerläkemedel

Tumörceller har ett flertal olika genetiska förändringar, som bland annat leder till förlorad kontroll av celltillväxt. En av tumörcellens svaga punkter är att stora mängder defekta proteiner produceras. Dessa bryts ner av proteasomerna, cellens avfallskvarnar för proteiner.

Forskare vid bland annat Karolinska institutet har identifierat en substans som kallas b-AP15 som visats sig hämma cellens förmåga att föra in proteinavfallet i proteasomerna. Detta leder till ansamling av avfall vilket i sin tur leder till att tumörcellerna dör via programmerad celledöd, apoptos. Specifikt hämmar b-AP15 de deubiquitylerande enzymerna USP14 och UCHL5.

Studien visar att b-AP15 hämmade tumörtillväxt i fem olika djurmodeller. Detta tyder på att substansen skulle kunna användas för att behandla cancer.

Substanserna som undersökts i den aktuella studien visade sig också ha förmåga att avdöda tumörceller som är motståndskraftiga mot läkemedel som används för behandling av olika cancersjukdomar i dag.

– Den nyupptäckta verkningsmekanismen är mycket lovande. Jag vill dock betona att vi i dag inte kan behandla patienter med våra substanser. Men vi hoppas att fortsatt arbete kommer att leda till utveckling av nya läkemedel, säger Stig Linder, professor i experimentell onkologi vid institutionen för onkologi och patologi vid Karolinska institutet.

Studien har gjorts av tre forskargrupper vid Karolinska institutet i samarbete med forskare vid Uppsala universitet och Istituto Nazionale per Studio e Cura dei Tumori i Milano. (Källa: KI)



**2:a NATIONELLA KONFERENSEN
I PALLIATIV VÅRD
13-14 MARS 2012
www.palliativ2012.se**

För patienter med skelettmetastaser
VARDAGEN ÄR VÄRDEFULL
BEHANDLA med ZOMETA

*Skelettkomplikationer kan försämra
livskvalitén 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 hypercalcemi) hos patienter med avancerade benvävnadsmetastaser. Behandling av tumörinducerad hypercalcemi. **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. Atypiska subtrokantära och diaphysära femurfrakturer har rapporterats efter marknadsföring vid behandling med bisfosfonater. **Dosering:** Rekommenderad dos är 4 mg var 3-4:e vecka, finns som färdig lösning, Zometa 4 mg/100 ml infusionsvätska, alternativt koncentrat som ska spädas ytterligare 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 2011-08-24.

Mindre kirurgiskt ingrepp tillräckligt vid högriskmelanom

Hälften så stort kirurgiskt ingrepp är fullt tillräckligt för behandling av patienter med den farligare formen av malignt melanom i huden. Ett mindre kirurgiskt ingrepp spar onödigt lidande, ger bättre kosmetiskt resultat och visar sig dessutom vara lika säkert, då patienternas överlevnad i de båda grupperna är densamma.

Hudcancertypen malignt melanom, är en av de vanligaste cancerformerna i Sverige och den cancerform som ökar snabbast i Sverige och andra länder med i huvudsak ljushyad befolkning. Nästan alla patienter med malignt melanom i huden genomgår en operation då tumören tas bort.

Under de senaste 20 åren har fler rapporter visat att ett mindre kirurgiskt ingrepp är fullt tillräckligt för lågriskmelanom, men för patienter med högriskmelanom har osäkerhet kring den bästa kirurgiska behandlingen varit stor. Ovissheten har rört hur mycket hud som ska tas bort runt tumören, totalt sett, som ett led i första linjen behandling.

– Under 1990-talet var den gängse rutinen att operera dessa patienter med fyra centimeters marginal och traditionellt har patienter med malignt melanom opererats med ännu större marginaler hud, vilket har lett till dåligt kosmetiskt resultat, längre vårdtider på sjukhus och onödigt lidande, utan att överlevnaden varit bättre i denna patientgrupp, säger Peter Gillgren, forskare vid Karolinska institutet, Solna, och verksam som kirurg vid Södersjukhuset, Stockholm.

Totalt ingick 936 patienter med högriskmelanom i studien. Patienterna lottades till en operation på antingen 2 cm (465 patienter) eller 4 cm (471 patienter) och stannade i sin utlottningsgrupp oavsett vad som hände efter lottningen. Syftet var att i första hand jämföra överlevnad mellan grupperna, men man undersökte även tid utan återfall i melanom. Studien, en multicenterstudie, utfördes mellan åren 1992 och 2004 och hade en längre uppföljningstid än tidigare studier.

– Studien visar att det är lika säkert att operera patienter med högriskmelanom med 2 centimeters hud marginal in i frisk hud jämfört med 4 centimeters marginal. Vi visar alltså att det inte är någon skillnad i överlevnad mellan grupperna och vid femårskontroll var 65 procent av patienterna vid liv i båda grupperna, säger Peter Gillgren. (Källa: KI)

Strålbehandling minskar spridning av lokal prostatacancer

Tidigare betraktades lokal prostatacancer som så ofarlig att man ifrågasatte om det var nödvändigt att behandla den. En tydlig slutsats i den här studien är emellertid att strålbehandling fördröjer tumorspridning utanför prostatakörteln. På grund av ett litet material framkom ingen signifikant motsvarande skillnad i överlevnad, men trots detta tyder de faktiska skillnaderna i studien på att strålbehandling har en liknande positiv effekt på den prostatacancerspecifika överlevnaden som operation jämfört med att enbart följa och kontrollera patienterna.

Under 15 år har sammanlagt 214 patienter med låg-/melanriskcancer studerats, de flesta i Norra sjukvårdsregionen, det vill säga de fyra nordligaste länen i Sverige, men också vid sjukhusen i danska Århus och norska Stavanger. Mellan april 1986 och januari 1997 fick hälften av dem, slumpvis utvalda, lokal strålbehandling. Vid den tiden innebar det enbart 32 behandlingar som också var betydligt mindre kraftiga än dagens standard som är 39 behandlingar.

Bland de strålbehandlade i studien halverades risken för återfall: Endast 32 procent visade tecken på återfall jämfört med 65 procent av de obehandlade. Återfall definieras här som klinisk progress, det vill säga att sjukdomen växer på ett sådant sätt att den behandlande läkaren ändrar behandlingen. Det kan ha berott på till exempel ett kraftigt stigande PSA-värde eller en konstaterad tumörtillväxt i prostata.

Resultaten visar en säkerställd skillnad mellan strålbehandlade och icke strålbehandlade när det gäller spridning av tumörer, metastasering: I den obehandlade gruppen fick 31 procent metastaser mot endast 17 procent bland dem som fått strålbehandling. Det innebär att 66 procent respektive 81 procent inte fått metastaser efter 15 år.

Sammanlagt 25 obehandlade patienter och 21 strålbehandlade avled på grund av sin prostatacancer under perioden, vilket betyder en femtonårsöverlevnad på 71 procent respektive 76 procent. Skillnaden på fem procentenheter är emellertid inte signifikant på grund av för få patienter i studien. Endast en procents skillnad sågs i total överlevnad. (Källa: Umeå universitet)

Tidig studie positiv för patienter med cancer i bukspottkörteln

Abraxane, ett läkemedel som skulle kunna vara en ny möjlighet för patienter med cancer i bukspottkörteln, utvärderas i en fas I/II-studie där 67 patienter deltagit. Med Abraxane, ett läkemedel som tidigare godkännts för behandling av bröstcancer, levde patienterna i studien i median 12,2 månader. Patienterna behandlades med 125 mg/kvadratmeter Abraxane följt av 1 000 mg/kvadratmeter gemcitabin på dag 1, 8 och 15 i 28-dagars cykler.

Studien visar att nästan hälften av patienterna som behandlades svarade på behandlingen (RR 48 procent) och

att tumörens tillväxt bromsades hos två tredjedelar av patienterna (CR+PR+SD 68 procent). Den progressionsfria överlevnaden (tiden tills tumören åter började växa) var i median 7,9 månader (95 % CI: 5,8–11,0) och medianöverlevnaden (OS) var 12,2 månader (95 % KI: 8,9–17,9). 48 procent av patienterna i studien levde efter ett år.

I en pågående internationell, randomiserad fas III-studie jämförs Abraxane i kombination med gemcitabin med endast gemcitabin. (Källa: Celgene)



Bayer HealthCare

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.



Bayer HealthCare

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

Familjedag om multipelt myelom fyller ett behov

I slutet av juni samlades myelompatienter och anhöriga på en familjedag i Göteborg för att lära sig mer om multipelt myelom, men också för att få träffa varandra och få prata med representanter för professionen. Familjedagen, som fyller ett starkt behov hos patienter och anhöriga, samlade totalt 150 personer.

– Lika intressant och uppskattat var det för de inom professionen som var med och arrangerade programmet för dagen, intygar Ulf-Henrik Mellqvist, överläkare på Hematologisektionen Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg. Här rapporterar **Anja Håkansson**, kommunikationsrådgivare, från familjedagen.

Multipelt myelom är den näst vanligaste blodcancerformen. Den representerar en procent av all cancer och två procent av all död i cancer. Cancerformen drabbar ungefär 500–600 personer i Sverige varje år och är vanligare bland män än kvinnor (55 procent respektive 45 procent). Man ser en tendens till ökad incidens av multipelt myelom, men varför sjukdomen uppstår är inte känt och inga säkra samband har ännu funnits.

– Prognosen för patienter med myelom har de senaste åren blivit bättre sedan nya läkemedel introducerats, säger Jan Westin, docent vid Göteborgs universitet som föreläste vid

familjedagen. Myelom kan inte botas, men dagens behandlingsmetoder kan förlänga överlevnaden och förbättra livskvaliteten för patienter och därmed också anhöriga.

INTERNATIONELLA JÄMFÖRELSE

Familjedagen i Göteborg anordnades av IMF, International Myeloma Foundation, och Blodcancerföreningen i Västsverige, med stöd av Celgene. Under dagen fick patienter och anhöriga möjligheten att träffa och samtala med erfaren sjukvårdspersonal och andra specialister inom hematologi från både Sverige och USA.



”Det var mycket tydligt att den här typen av sammankomster fyller en mycket viktig roll för patienter och anhöriga.”



Föreläsare var överläkarna Ulf-Henrik Mellqvist, och Cecilie Blimark och sjuksköterskan Cecilia Dahl-Hammarstedt från Sahlgrenska universitetssjukhuset i Göteborg, liksom docenterna Jan Westin och Martin Hjort från Göteborgs universitet. Sjukgymnasten Jenny Larsson, Sahlgrenska universitetssjukhuset och kurator Marie Docksjö, kuratorsenheten på Kungälvss sjukhus höll i diskussionsgrupper med patienter och anhöriga. Några av de ämnen som berördes under dagen var diagnostik, dagens moderna myelombehandling och patientomhändertagande.

••• multipelt myelom

En av världens främsta experter på myelombehandling Robert A Kyle från Mayo-kliniken, Rochester, Minnesota, gav en uppskattad föreläsning och tog upp intressanta jämförelser mellan Sverige och USA. Samspelet mellan de nationella och de internationella aspekterna diskuterades och patienter och anhöriga fick veta hur svensk sjukvårdspersonal inom hematologi tolkar och anpassar sig till den internationella utvecklingen samtidigt som man också gör egna ställningstaganden.

– Uppskattningsvis deltar ungefär 40–50 procent patienter med multipelt myelom i Sverige i någon klinisk studie, jämfört med motsvarande fem procent i USA, säger Ulf-Henrik Mellqvist. Multipelt myelom är en så pass ovanlig sjukdom att det är svårt att göra bra nationella studier, därför bedrivs mycket av forskningen på nordisk nivå.

Nordic Myeloma Study Group bedriver ofta populationsbaserad forskning tillsammans med läkemedelsföretag, och de genomför även kliniska studier. Studienriktningen i Sverige fokuserar i dag bland annat på cellgiftskombinationer, nya läkemedel, interferon och skelettstärkande behandling.

ÖVERLEVNAD HAR FÖRLÄNGTS

Just nu fokuserar en del av forskningen på låg- eller högrisk MGUS (monoklonal gammopati av osäker betydelse) för att utröna sannolikheten att en person utvecklar multipelt myelom och för att hitta svar på hur man eventuellt kan fördröja och hindra insjuknandet. Sjukdomen är i dag obotlig men överlevnaden har förlängts med hjälp av nya behandlingsmöjligheter de senaste åren. Målet är att patienterna, som vid andra kroniska sjukdomar, ska kunna leva allt längre utan symtom.

Eftersom föreläsarna vid familjedagen representerade olika discipliner inom sjukvården och därigenom även har värdefull kunskap för patienten och dess anhöriga blev det en gedigen genomgång av sjukdomsområdet utifrån olika infallsvinklar och perspektiv. Det var också mycket tydligt att den här typen av sammankomster fyller en mycket viktig roll för patienter och anhöriga.

Patientföreningarna runt om i Sverige är ofta mycket uppskattade och samarbeten med professionen vid sådana här sammankomster ger värdefullt stöd och komplement till den dagliga vården. Att även bjuda in anhöriga, som inte har ett lika definierat eller uppmärksammat behov av hjälp, är nog så viktigt.

– På det personliga planet gav familjedagen oss inom professionen en möjlighet att dela med oss av viktig information kring både sjukdomen, sjukdomsförlopp och behandlingsmetoder men också kring forskning som pågår och hur vi ser på framtiden. Detta under avslappnade och trevliga former, långt ifrån sjukhusmiljö, säger sjuksköterskan Cecilia Dahl-Hammarstedt.



FINNS EN EFTERFRÅGAN

Under familjedagen i Göteborg fick patienter, sjukvårdspersonal och anhöriga tillsammans möjligheten att belysa och diskutera olika aspekter kring multipelt myeloms sjukdomsförlopp, vilka behandlingsmöjligheter som finns, kosthållning, omvårdnad och det praktiska omhändertagandet av patienter och deras anhöriga.

Familjedagen visar att det finns en efterfrågan hos patienter och personer i deras omgivning att samlas och få ta del både av information men också av varandras erfarenheter, oavsett om sjukdomsområdet är litet eller stort. Likaså får professionen möjlighet att träffa patienter och anhöriga för att kommunicera och berätta om vad sjukvården och de själva, i sina olika roller, har att erbjuda och kan hjälpa till med.

Att lära sig om sin eller sin anhöriges sjukdom är viktigt och det är inte alltid enkelt att ta del av, filtrera och bearbeta all information som finns eller finna tillfälle att få svar på alla de frågor som kan komma upp i samband med diagnos. Det är viktigt att, bland annat på sådana här familjedagar, lyfta fram vilka utarbetade system det i dag finns inom myelombehandling i Sverige, med team, kontaktpersoner, dietister och via andra kanaler och personer man som patient och anhörig kan vända sig till.

ANJA HÅKANSSON, KOMMUNIKATIONSRÅDGIVARE



Öppnar nya möjligheter för dina smärtpatienter.

PALEXIA® depot: NY behandling till patienter med svår kronisk smärta.



PALEXIA® depot:

- » En ny klass MOR-NRI*
(2 verkningsmekanismer i 1 molekyl)¹
 - » μ -agonist (MOR) och hämning av återupptaget av noradrenalin (NRI)¹
- » Likvärdig effekt som oxikodon, men med färre biverkningar och behandlingsavbrott²
- » Effekt oavsett om smärtan är nociceptiv eller neuropatisk¹

PALEXIA® depot
tapentadol

* MOR: μ -Opioid Receptor agonist, NRI: Noradrenaline Reuptake Inhibition

Namn: Palexia® Depot, ATC-kod N02AX06. **Substans och egenskaper:** Tapentadol är ett starkt centralt verkande analgetikum med μ -opioid agonism och noradrenalinåterupptagshämmande egenskaper. Receptbelagt och narkotikaklassat. **Beredningsform:** Depottabletter 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg och 250 mg. **Indikation:** Behandling av svår kronisk smärta hos vuxna där endast opioidanalgetika ger tillräcklig effekt. **Varningar och försiktighet:** Palexia® Depot har potential för missbruk och tillvänjning. Kan ge dosrelaterad andningsdepression i höga doser eller hos patienter med särskild känslighet för μ -opioidagonister. Bör ej användas till patienter med allvarligt nedsatt njur- och/eller leverfunktion. Bör undvikas till patienter som behandlas med MAO-hämmare eller har använt dessa medel de senaste 14 dagarna. **Begränsningar:** Palexia® Depot subventioneras endast för patienter med svår långvarig smärta som provat, men inte tolererat, en stark opioid och avbrutit behandlingen.

Datum för den senaste godkända produktresumén: 2010-09-10. Läkemedelsföretagets ombud: Grunenthal Sweden AB, Frösundaviks allé 15, 169 70 Solna. Tel 08-643 40 60. För fullständig information och priser se: www.FASS.se

Referenser: 1) Tzschentke T et al. Drugs of Today, 2009, 45(7): 483-496. 2) Lange B et al. Adv Ther 2010, 27 (6):381-399.

Grunenthal Sweden AB, Frösundaviks allé 15, 169 70 Solna. Telefon: 08-643 40 60, www.grunenthal.se





Hallands sjukhus Halmstad

FÖRSÖK MED SJUKHUS- ÖVERGRIPANDE CANCER- REHABILITERING

Inom region Halland utvecklas och testas en modell för sjukhusövergripande cancerrehabilitering. Försöksprojektet, med målet att integrera cancerrehabiliteringen som en naturlig del av i cancervården, drivs just nu på Hallands sjukhus i Halmstad. Sjukvårdsteam och rehabiliteringsteam ska ha ett nära samarbete och ska utåt upplevas som en och samma verksamhet, skriver **Patrik Göransson**, psykolog och projektledare för försöksprojektet Sjukhusövergripande cancerrehabilitering, som planeras drivas vidare med befintliga resurser när försökstiden gått ut.

Svensk cancervård och cancerforskning, med all sin personal, kan i många avseenden vara stolt. Nationella cancerstrategin¹, cancerfundsrapporter², publikationer från socialstyrelsen etc. visar alla på att allt större andel patienter överlever sin cancersjukdom eller kan leva länge med en cancersjukdom. Bättre och effektivare kurativa, adjuvanta och palliativa behandlingar har gjort detta möjligt tillsammans med framsteg inom metoder för utredning, diagnostik och screening.

Parallellt har det dock även kommit fram att cancervården är ojämlik, fragmenterad och att aspekter som var man bor, vilken cancerform man drabbats av, vilket sjukhus man kommer till och vilken socioekonomisk status man har påverkar den relativa överlevnaden. Över hela landet görs nu en satsning för "framtidens cancervård" i syfte att på allvar ta tag i dessa ojämlikheter och brister.

Bildandet av regionala cancercenter (RCC), försöksverksamheter i SKLs regi, öppna jämförelser i cancersjukvården³ är några exempel på arbetet för en mer sammanhållen och patientfokuserad cancervård. Inom Region Halland är vi stolta över att ha fått statliga, särskilt avsatta medel via Sveriges kommuner och landsting för att utveckla och testa en modell för sjukhusövergripande cancerrehabilitering vid Hallands sjukhus, Halmstad.

ATT SE HELA MÄNNISKAN

I början av hösten kom ett regionalt vårdprogram för psykosocial onkologi och rehabilitering som har tagits fram inom RCC Syd. Under 2012 kommer ett nationellt vårdprogram att tas fram. Sveriges kommuner och landsting samord-

nar arbetet och Pia Dellson från sektionen för cancerrehabilitering vid Skånes onkologiska klinik är sammankallande för arbetsgruppen.

Cancerrehabilitering handlar om att utifrån en biopsykosocial modell skapa en koordinerad process för att stärka aktivitet och delaktighet för den som berörs av cancer⁴, utöver den sjuke även närstående.

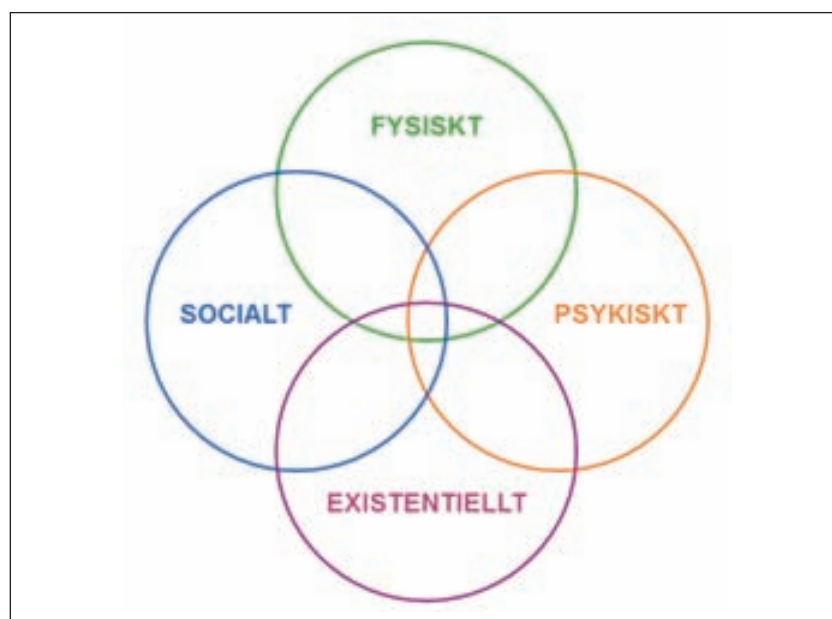
Detta görs genom insatser som ger de berörda kunskap, handlingsstrategier och stöd för att fortsätta livet på bästa möjliga sätt med de förändringar och begränsningar sjukdomen medfört. Rehabiliteringsbehov kan uppstå inom ett eller flera av fyra områden, dimensioner, nämligen fysiska, psykiska, sociala och existentiella behov.

Exempel på rehabiliteringsbehov kan vara:

- Psykisk ohälsa. Cirka 25 procent av cancerpatienter drabbas av psykisk ohälsa⁵.
- Fatigue. Cirka 40 procent av patienterna rapporterar förekomst av fatigue vid diagnostillfället, medan så stor andel som 80–90 procent upplever fatigue i samband med cytostatikabehandling och strålning. Ungefär en tredjedel av cancerpatienter som genomgått behandling fortsätter uppleva fatigue långt efter det att behandlingen avslutats⁶.
- Bland närstående upptäcktes ökad sjukvårdskonsumtion och en ökad risk för psykiatrisk sjukdom⁷.

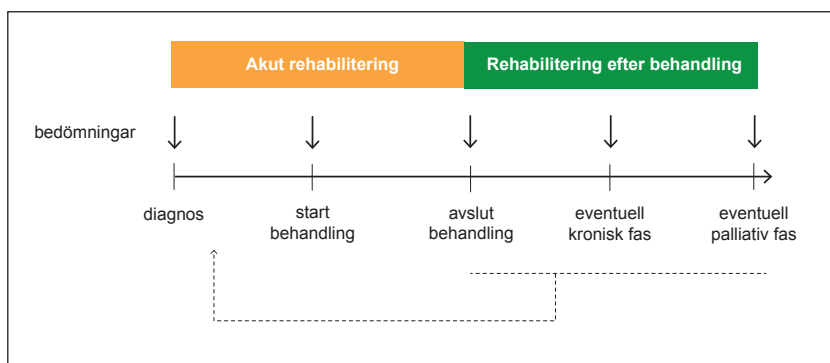
De fyra områdena överlappar varandra i olika utsträckning och kan samverka genom att behov inom ett område kan ge upphov till och förstärka behov inom ett annat (figur 1).

REHABILITERINGSBEHOV INOM FYRA OMRÅDEN



Figur 1. Rehabiliteringsbehoven fördelade på fyra områden, så kallade dimensioner.

PROCESSSCHEMA FÖR CANCERREHABILITERING



Figur 2. Vid recidiv skall samma möjlighet till rehabilitering ges som vid första cancerdiagnosen.

Dessa behov kan uppstå när som helst från diagnostillfälle och framåt, varför återkommande bedömning är en nödvändighet och cancerrehabilitering är aktuellt under hela vårdprocessen. Inför och under behandling behövs rehabilitering för att förebygga och minska biverkningar av behandling.

Efter att behandling har avslutats och sjukdomen eventuellt ses som botad kan de fysiska, psykiska, sociala och existentiella följderna av cancersjukdomen fortsatt vara påtagliga för patient och närstående och rehabiliteringsbehovet kan vara stort. Samma gäller patienter med en kronisk cancersjukdom. Vid recidiv skall samma möjlighet till rehabilitering som vid första cancerdiagnosen ges (figur 2).

Cancerberördas rehabiliteringsbehov kan delas in i olika nivåer⁸. Svensk förening för psykosocial onkologi och rehabilitering (Swedpos) har valt att gestalta detta i form av en pyramid (figur 3)⁹. Figurerna 1–3 i artikeln används även av Rehabiliteringsrådet i deras slutbetänkande¹⁰.

Rehabiliteringsrådet har ett antal förslag på förändringar av rehabiliteringsarbetet inom bland annat cancerområdet, som för närvarande inte omfattas av rehabiliteringsgarantin. För cancersjukdomar föreslås att rehabiliteringsaspekter ska ingå i vårdprogram och kliniska riktlinjer för samtliga cancerdiagnoser, och att det behövs en nationell satsning inom området. Man lyfter också fram cancerrehabilitering som en integrerad del i hela vårdförloppet.

Alla patienter med en cancerdiagnos och deras närstående kan sägas ha grundläggande rehabiliteringsbehov.

Det kan gälla empatiskt bemötande, möjlighet till samtal om känslor, tillgång till samhällsresurser, råd och stöd kring fysisk aktivitet och andra hälsofrämjande åtgärder och möjlighet att delta i informations- och stödprogram. Identifiering och bemötande av dessa grundläggande behov skall vara en naturlig del av sjukvårdsteamets kompetens och arbete.

Patienter kan också under perioder i sjukdomsprocessen eller under hela sjukdomsprocessen ha mer avancerade rehabiliteringsbehov. Då behövs tillgång till ett multiprofessionellt rehabiliterings-

team som kan stötta sjukvårdsteamet genom handledning och konsultinsatser avseende särskilda behov. När det kommer till avancerade behov behövs det multiprofessionella rehabiliteringsteamet för att kunna genomföra bedömning och åtgärder för mer komplexa behov.

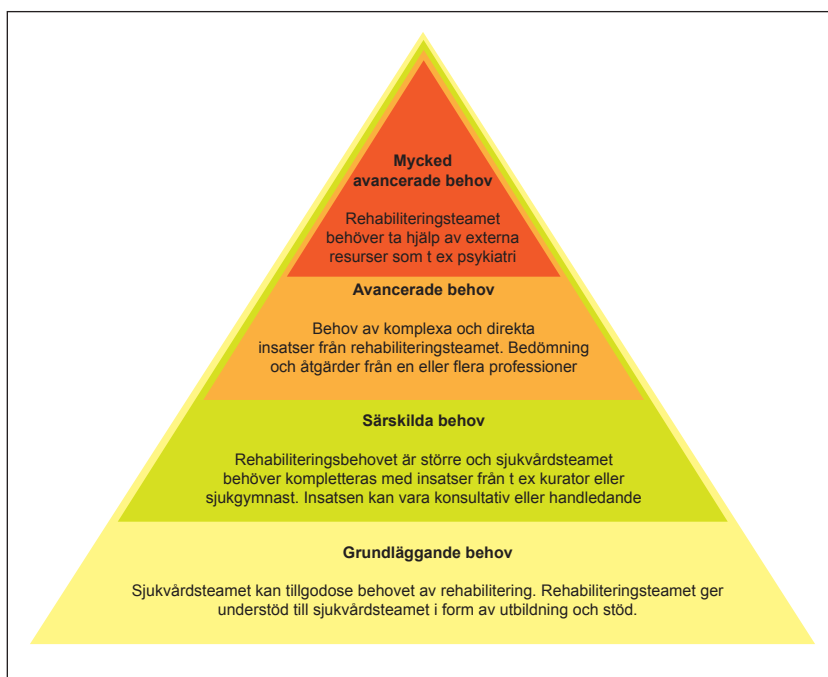
MÅNGA PROFESSIONER INGÅR

Följande professioner kan ingå i ett multiprofessionellt team för cancerrehabilitering: arbetsterapeut, dietist, kurator, logoped, läkare, psykolog, sexolog, sjukgymnast, sjukhuspräst, sjuksköterska m.fl.

För att cancerrehabilitering skall ingå som en naturlig del i cancervården behöver sjukvårdsteam och rehabiliteringsteam ha ett nära samarbete och utåt upplevas som en och samma verksamhet, på samma sätt som övriga delar i en cancervårdkedja. Cancerrehabilitering skall vara en integrerad del av cancervården, vilket försvåras om den organisatoriskt och geografiskt placeras perifert till denna.

Det finns två större multiprofessionella cancerrehabiliteringsverksamheter i Stockholm och Malmö/Lund, liksom mindre team i Göteborg, Kristianstad

REHABILITERINGSBEHOV PÅ OLIKA NIVÅER



Figur 3. Cancerberördas rehabiliteringsbehov sträcker sig från grundläggande behov som är vanligt förekommande till mycket avancerade behov som är mindre frekventa.

(inom primärvården) och Umeå⁴. Inte ens på de få platser där det finns en välutvecklad cancerrehabilitering har denna verksamhet varit tillgänglig för samtliga cancersjuka patienter och deras närstående utan bara för dem som sorterar under en viss klinik.

Graden av integrering i ordinarie cancer vården är tämligen låg. Ingenstans i Sverige finns ett sjukhus som säkerställer en patientfokuserad systematisk cancerrehabilitering som sträcker sig över hela vårdkedjan och är tillgänglig för patienter och deras närstående oberoende av cancerform och kliniktillhörighet.

BRISTANDE SAMORDNING I DAG

Merparten av de drygt 1 800 personer som får en cancerdiagnos årligen i Region Halland utreds och får sin behandling vid något av Hallands sjukhus tre sjukhus. Vid HSH finns regionövergripande ansvar för vissa diagnoser som till exempel lungcancer. Annars styr i nuläget bostadsort var man får grundläggande behandling.

Vissa behandlingar som till exempel strålbehandling sker inom regionvården. Norra Halland tillhör Västra sjukvårdsregionen och södra Halland tillhör södra sjukvårdsregionen, varför Region Halland är en del av både RCC Syd och RCC Väst. En regionövergripande strategisk cancerenhet samverkar med de båda regionala cancercentren och driver utvecklingen av de lokala cancer vårdsprocesserna.

Cancersjuka patienter finns inom sju av HSH:s kliniker och de kan vårdas

innehållande vid någon av 10–12 avdelningar beroende på cancerform och kliniktillhörighet. Cytostatikabehandling erbjuds vid fyra behandlingsavdelningar och cancerpatienter behandlas och följs upp inom öppenvård vid någon av tio mottagningar som tar emot patienter med olika former av cancer.

Vid HSH arbetar arbetsterapeuter, dietister, kuratorer, logoped, psykologer och sjukgymnaster med cancerrehabilitering på olika nivåer och riktat mot olika avdelningar och mottagningar. Denna personal är som individer knuten till någon eller några avdelningar och mottagningar där de utövar sin profession.

Teamstruktur och ett övergripande perspektiv saknas inom cancerrehabiliteringen och därför har inte heller någon sjukhusövergripande cancerrehabilitering tagits fram eller implementerats. Bristande samordning och stuprörseffekter kännetecknar därmed även cancerrehabiliteringen vid HSH.

PROJEKT EN FÖRSÖKSVERKSAMHET

Vid HSH drivs projektet "Sjukhusövergripande cancerrehabilitering" som en försöksverksamhet. Syftet är att skapa en modell för att erbjuda jämlik och patientfokuserad rehabilitering som är tillgänglig för cancersjuka patienter och deras närstående över hela vårdkedjan oberoende av cancerform och kliniktillhörighet. Cancerrehabilitering ska bli en integrerad del i varje cancerprocess vilket förväntas bidra till att optimera

vårdprocessen. Ett tydligt patient- och närståendefokus ska genomsyra verksamheten.

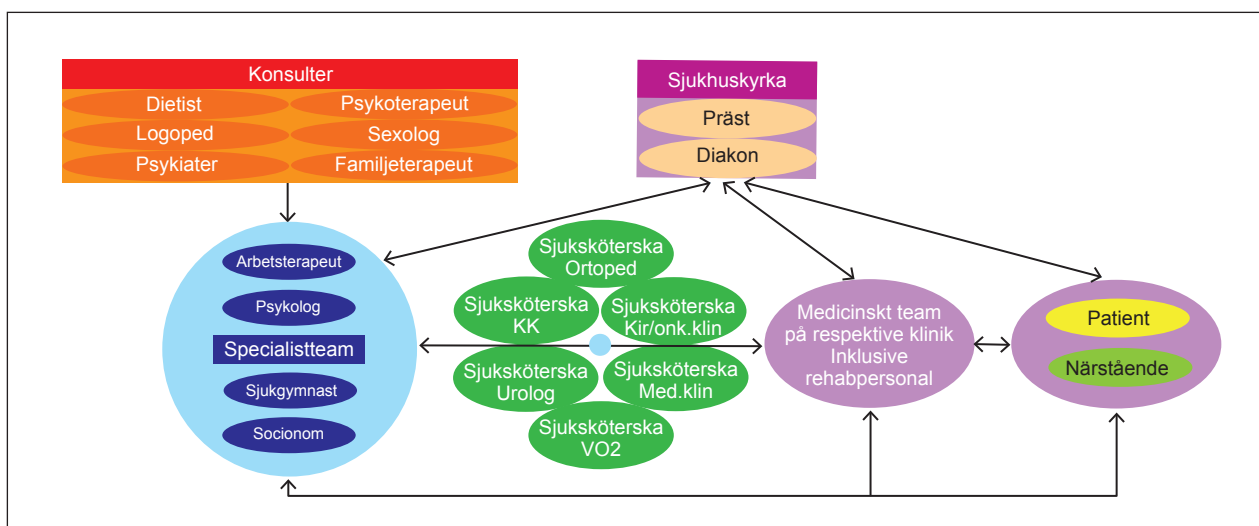
Följande mål har satts upp för projektet som kommer utvärderas vetenskapligt och rapporteras till Sveriges kommuner och landsting under hösten 2012:

- Alla cancersjuka patienter skall ha en individuell vårdplan för sin cancerrehabilitering.
- Ett särskilt cancerrehabiliteringsteam skall finnas som en sjukhusövergripande resurs för alla patientvårdande enheter vid HSH.
- En ökad kompetens inom cancerrehabilitering vid HSH:s cancer vård genom, dels utbildningsinsatser på högskolenivå för specialistteam, nio kontaktsjuksköterskor och representant från sjukhuskyrkan, dels internutbildning (halvdag) för all sjukvårdspersonal som arbetar inom HSH:s cancer vård.
- Förbättrat kunskapsstöd kring cancerrehabilitering till både cancersjuka patienter, närstående och sjukvårdspersonal.

VERKSAMHETEN SKA DRIVAS VIDARE

Projektet skall bygga upp en verksamhet som sedan skall drivas med befintliga resurser. En projektgrupp med undertecknad som heltidsanställd projektledare arbetar med att bygga ett sjukhusövergripande nätverk för cancerrehabilitering och ett rehabiliteringsteam (figur 4). Den ska också utforma sjukhusövergripande rutiner för bedömning och be-

SJUKHUSÖVERGRIPANDE NÄTVERK FÖR CANCERREHABILITERING



Figur 4. Skiss över organisation av rehabiliteringsteam som samverkar med sjukhuskyrkan och ett nätverk av specialutbildade kontaktsköterskor.

handling av cancerrehabiliteringsbehov, utforma och erbjuda grundläggande utbildning inom cancerrehabilitering och upprätta stödfunktioner som till exempel webbaserade manualer och checklistor.

Bloggen skall göra det möjligt för patienter, närstående och vårdpersonal utanför Region Hallands intranät att följa projektet på nära håll. Bloggen skall även utgöra en direktlänk mellan projektet inom cancerrehabilitering och de

"Alla patienter med en cancerdiagnos och deras närstående kan sägas ha grundläggande rehabiliteringsbehov."

Verksamheten kommer att vara operativ i slutet av februari 2012 då utbildningsinsatsen, som vänder sig till all personal inom HSH:s cancervård, inleds. En tvärvetenskaplig forskargrupp vid Högskolan i Halmstad kommer att utvärdera projektet och utvärderingen skall vara klar hösten 2012.

En förutsättning för att projektet skall lyckas förändra och utveckla en verksamhet som i dag är fragmenterad och stor, är att så tidigt och i så stor omfattning som möjligt involvera projektets intressenter. Det handlar om att få med sig beslutsfattare, cancerberörda, rehabiliteringspersonal och vårdpersonal i varje steg.

Det är här den stora utmaningen ligger, och den strategi som valts är en hög grad av transparens och goda möjligheter till inflytande. Fyra referensgrupper, en med representanter för cancerprocesserna, en med rehabiliteringspersonal, en med patienter och en med närstående, har varit igång sedan innan sommaren.

Projektet utnyttjar sociala medier som kanal. På en projektblogg på Region Hallands nätsida publiceras allt som händer i och kring projektet¹¹. Minnesanteckningar från projekt- och referensgruppsmöten läggs upp med kort varsel.

som i förlängningen berörs av projektet. Där ges bland annat möjlighet att ställa frågor till projektgruppen och lämna åsikter och ge förslag.

Alla är välkomna att engagera sig i projektet genom bloggen och på projektets Facebooksida "Region Halland Cancerrehabilitering".

Utvecklingen av en integrerad cancerrehabilitering i hela vårdkedjan är en angelägenhet för hela cancervården och hela samhället. Inom svensk cancervård räddar vi allt fler cancerpatienter, men vi lämnar många av dem i sticket i deras behov av stöd och behandling för att återfå ett bra liv.

Om vi inte tar vårt ansvar för dessa patienter och satsar på rehabilitering står vi inför frågan: Vad vi har räddat dem till? Genom cancerrehabilitering för rätt behov, i rätt tid och på rätt nivå optimerar vi cancervården!

OM FÖRFATTAREN

Patrik Göransson är psykolog vid Hallands sjukhus Halmstad. Han är initiativtagare till och projektledare för Region Hallands projekt inom cancerrehabilitering. Patrik är även styrelseledamot i Svensk förening för psykosocial onkologi, Swedpos.

REFERENSER

1. En nationell cancerstrategi för framtiden (2009). Betänkanden av utredningen en nationell cancerstrategi. Stockholm: Fritzes. (Statens offentliga utredningar 2009:11)
2. Cancerfonden (2009). Cancerfondsrapporten: kapitlet rehabilitering S. 48-59
3. Sveriges Kommuner och Landsting och Socialstyrelsen (2011). Öppna jämförelser av cancersjukvårdens kvalitet och effektivitet. Solna: Ordförrådet AB
4. Hellbom, M. et al. (2011). Cancer rehabilitation: A Nordic and European perspective. *Acta Oncologica*, 50: 179-186
5. Strong, V., Waters, R., Hibberd, C., Rush, R., Cargill, A., Storey, D., Walker, J., Wall, L., Fallon, M. & Sharpe, M. (2007). Emotional distress in cancer patients: the Edinburgh Cancer Centre symptom study. *British Journal of Cancer*, vol. 96: 868-874
6. Hofman, M., Ryan, J., Figueroa-Moseley, C., Jean-Pierre, P. & Morrow, G. (2007). Cancer-Related Fatigue: The Scale of the Problem. *The Oncologist*, 12 (suppl 1): 4-10
7. Sjövall, K., Attner, B., Lithman, T., Nooren, D., Gunnars, B., Thomé, B. & Olsson, H. (2009). Influence on the health of the partner affected by tumor disease in the wife or husband based on a population-based register study of cancer in Sweden. *Journal of Clinical Oncology*, vol. 27(28): 4781-4786
8. Fitch, M. (2008). Supportive care framework. *Canadian Oncology Nursing Journal*, vol. 18(1): 6-14
9. Svensk förening för psykosocial onkologi och rehabilitering, SWEDPOS, Blogg <http://swedpos.com> Hemsida: <http://swedpos.se>
10. Rehabiliteringsrådets slutbetänkande (2011). Slutbetänkande av Rehabiliteringsrådet. Stockholm: Fritzes. (Statens offentliga utredningar 2011:15)
11. Region Halland Cancerrehabilitering – projekt. Blogg: <http://blogg.regionhalland.se/cancerrehabilitering>

PATRIK GÖRANSSON, PROJEKTLEDARE, REHABILITERINGSKLINIKEN, HALLANDS SJUKHUS, HALMSTAD





EISAI INTRODUCERAR
HALAVEN®

EN NY VÄG TILL
FÖRLÄNGD
TOTAL ÖVERLEVNAD

Det första och enda cytostatikum som i monoterapi visat förlängd total överlevnad hos patienter med metastaserad bröstcancer, som erhållit flera tidigare behandlingar, jämfört med nuvarande behandlingsalternativ^{1,2}

Överlevnad är det viktigaste för kvinnor med metastaserad bröstcancer³



Halaven®
eribulin
EXTEND LIFE

Halaven® (eribulin), 0,44 mg/ml, injektionsvätska, lösning. L01XX41. Rx, EF.

Indikation: Halaven som monoterapi är indicerat för behandling av patienter med lokalt framskriden eller metastaserande bröstcancer som har progredierat efter åtminstone två kemoterapiregimer för avancerad sjukdom. Tidigare behandling ska ha inkluderat ett antracyclin- och ett taxanpreparat, utom i de fall då patienten inte var lämplig för dessa behandlingar.

Förpackningar: 2 ml x 1 injektionsflaska och 2 ml x 6 injektionsflaskor. Varje injektionsflaska à 2 ml innehåller 0,88 mg eribulin (som mesylat).

Dosering: Den rekommenderade dosen av eribulin som lösning färdig för användning är 1,23 mg/m² (motsvarande 1,4 mg/m² eribulinmesylat), som ska administreras intravenöst under 2 till 5 minuter dag 1 och 8 i varje 21-dagarscykel.

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

Text baserad på produktresumén daterad: 2011-03-17

Referenser

1. Cortes J et al. *Lancet* 2011; 377: 914–23

2. Jassem J et al. *Eur J Cancer* 2009;45:2749–58

3. Sheik-Yousouf A et al. Poster 63. *Eur J Cancer Suppl* 2010;8(3):77

Eisai AB | Svärdvägen 3A | 182 33 Danderyd
Tel. 08-501 01 600
nordic_medinfo@eisai.net
www.eisai.se

ERIBULIN-EJ20501

Strålbehandling före operation och förbättrad operationsteknik har kraftigt minskat risken för lokalt återfall hos patienter med ändtarmscancer. Trots detta är dödligheten fortfarande hög. ST-läkare Annica Holmqvist, Onkologiska kliniken, Linköpings universitet och hennes forskargrupp har visat att proteinerna survivin, PINCH och antalet lymfkärl är starkt kopplat till överlevnad hos patienter med ändtarmscancer. Förhoppningsvis kan den här informationen hjälpa oss att förbättra överlevnaden för patienter med ändtarmscancer genom att välja ut de patienter som har störst nytta av strålbehandling, skriver här **Annica Holmqvist**.

ÄNDTARMSCANCER

Selektiv strålbehandling kan överlevnaden

Tjocktarms- och ändtarmscancer är en av de vanligaste sjukdomarna i världen med över en miljon insjuknade varje år. I Sverige diagnostiseras cirka 5 500 tjocktarms- och ändtarmscancerfall varje år, varav cirka 2 000 är ändtarmscancer. I början av 1900-talet drabbades cirka 25–45 procent av ändtarmscancerpatienterna av lokala återfall.

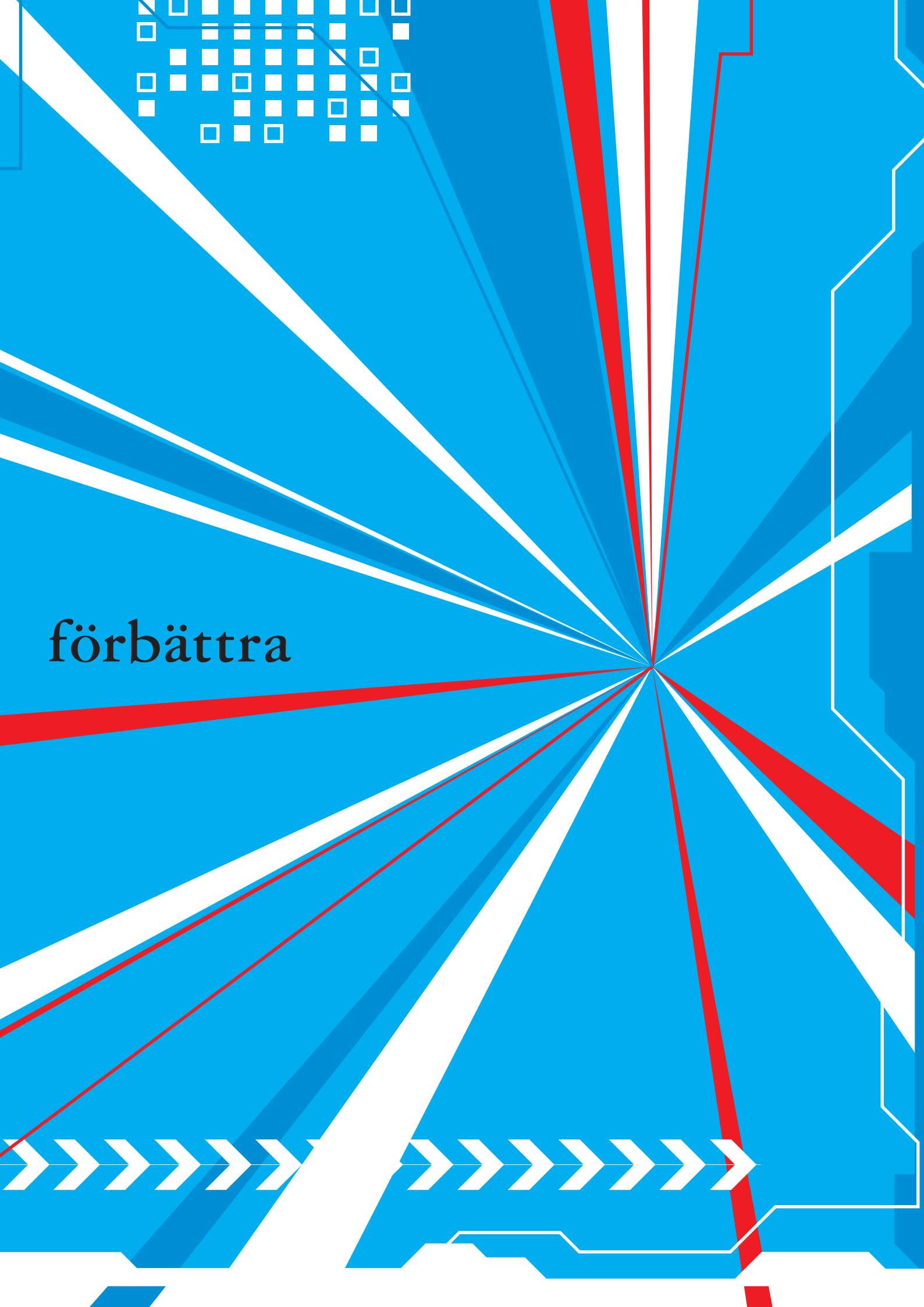
På 1980-talet visade forskare att strålbehandling före operation i kombination med en ny operationsteknik kallad TME (total mesorectal excision) kunde minska risken för lokalt återfall till cirka fem procent. Trots den minskade risken för lokalt återfall kommer cirka 40–50 procent av patienterna att

avlida i sin sjukdom och det är fortfarande stora skillnader i effekten av strålbehandling hos patienter med tumörer av samma utseende, storlek och utbredning.

Därför är det mycket viktigt att försöka hitta faktorer som kan hjälpa oss att förutsäga vilka patienter med ändtarmscancer som kommer att ha nytta av strålbehandling.

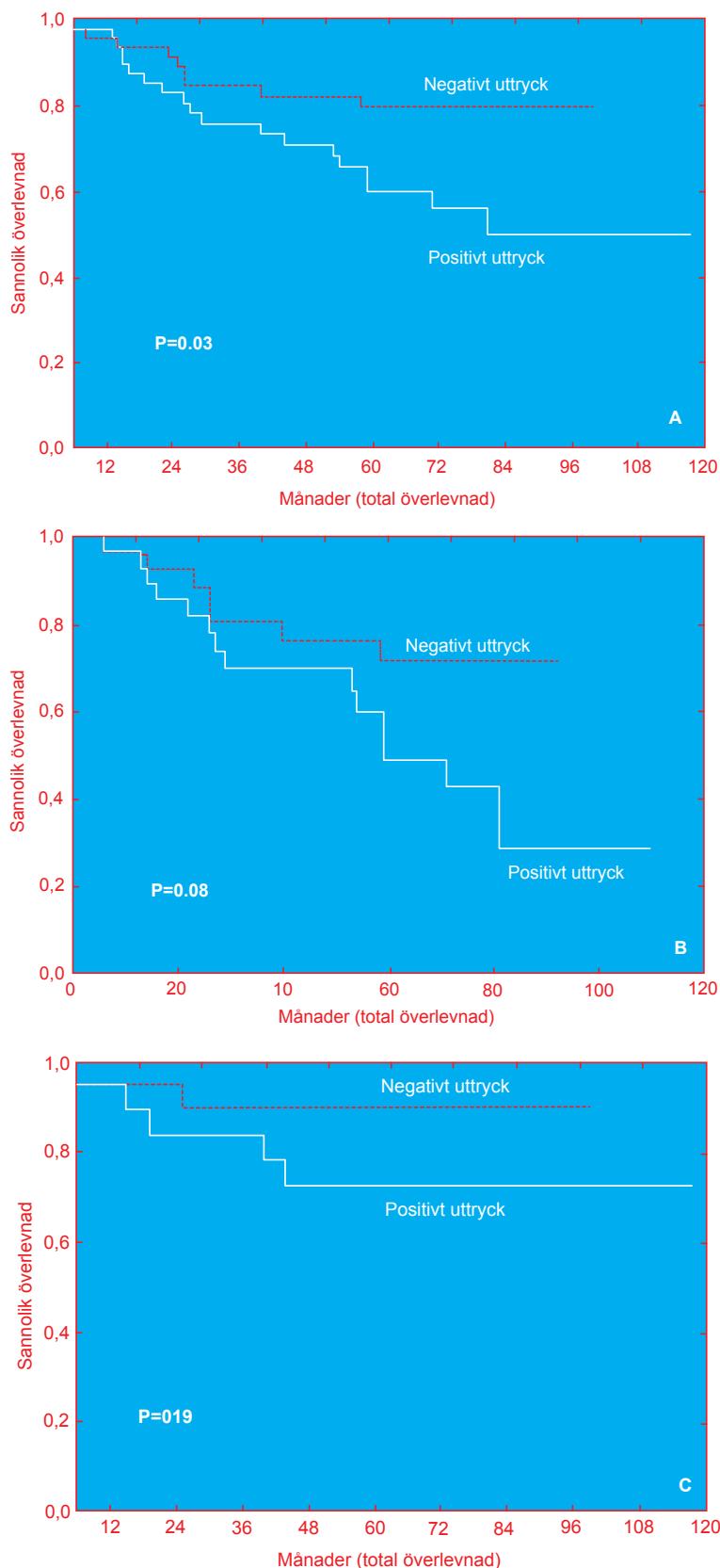
STUDIER AV TUMÖRCELLEN

I flera år har forskare studerat tumörcellen och dess egenskaper i cancerutvecklingen, och de senaste åren har man sett att vävnaden runt omkring cancercellen också spelar en stor roll för utvecklingen av cancer.



förbättra

SURVIVINUTTRYCK



Figur 1. Patienter med survivinpositiva tumörer (heldragen linje) hade en sämre överlevnad jämfört med patienter med survivinnegativa tumörer (streckad linje) i hela gruppen (A). Däremot var det ingen signifikant skillnad i överlevnad mellan de som inte fått strålbehandling (SB) (B) och de som fått strålbehandling (C).

I vår forskning har vi studerat survivin, ett protein som finns i tumörcellen och PINCH (particularly interesting new cysteine-histidine rich protein), ett protein som mestadels finns i fibroblasterna, men även i tumörcellen. Vi har också undersökt faktorer i vävnaden runt tumörcellen, som mängden blod- och lymfkärl, och hur dessa var kopplade till strålbehandling, liksom till kön, ålder, differentieringsgrad, tumörstadium, överlevnad, risk för lokalt återfall och fjärrmetastasering.

Detta studerades hos ändtarmscancerpatienter som deltog i en klinisk svensk studie där hälften av patienterna fick strålbehandling och hälften inte fick strålbehandling före operation.

Proteinet survivin uttrycks normalt i fostervävnad men inte i normal vävnad. Halten av survivin ökar i tumörer och ett starkt uttryck av survivin har visat sig vara kopplat till en sämre överlevnad i många olika cancertyper.

I tidigare studier på ändtarmscancerpatienter har survivin visat sig vara kopplat till en sämre överlevnad hos patienter som fått en kombination av strålbehandling och cytostatika¹. Vår studie var den första som analyserade förhållandet mellan survivin och enbart strålbehandling hos ändtarmscancerpatienter. I hela gruppen av patienter kunde vi visa att patienter med survivinpositiva tumörer hade en sämre överlevnad jämfört med patienter med survivinnegativa tumörer ($p=0,03$) (figur 1). Resultatet var även signifikant i en multivariat analys efter justering för faktorer som tumörstadium, lokalt återfall, fjärrmetastasering, differentieringsgrad, kön, ålder, apoptos och tumorsuppressorgen p53 ($p=0,02$, CI 95%, HR 3,36). Ingen signifikant skillnad i överlevnad sågs mellan de två grupperna som fått strålbehandling eller inte.

Forskare har i cellinjestudier på tjocktarms- och ändtarmscancer, liksom på pankreas- och lungcancer kunnat visa att mängden survivin ökar med strålning och att survivin gör tumörcellerna strålresistenta². På senare år har survivin visat sig vara ett viktigt protein i regleringen av apoptos, celltillväxt och angiogenes och är i dag ett intressant protein för anti-cancerbehandling.

Antisense oligonukleotider (AO) är korta RNA- eller DNA-sekvenser som

har visat sig kunna gå in i cellen och hämma produktionen av survivin i ett flertal olika typer av cancerceller liksom minska tumörstorleken i studier på möss³. Just nu pågår det kliniska fas I- och fas II-studier på hormonrefraktär prostatacancer och småcellig lungcancer där man studerar docetaxel i kombination med AO alternativt enbart docetaxel.

I en tjocktarms- och ändtarmscancerstudie på möss har man kunnat visa att en kombination av strålbehandling och AO ökade strålkänsligheten i tumörceller och minskade tumörstorleken jämfört med enbart AO⁴.

BEHÖVS NY KLINISK STUDIE

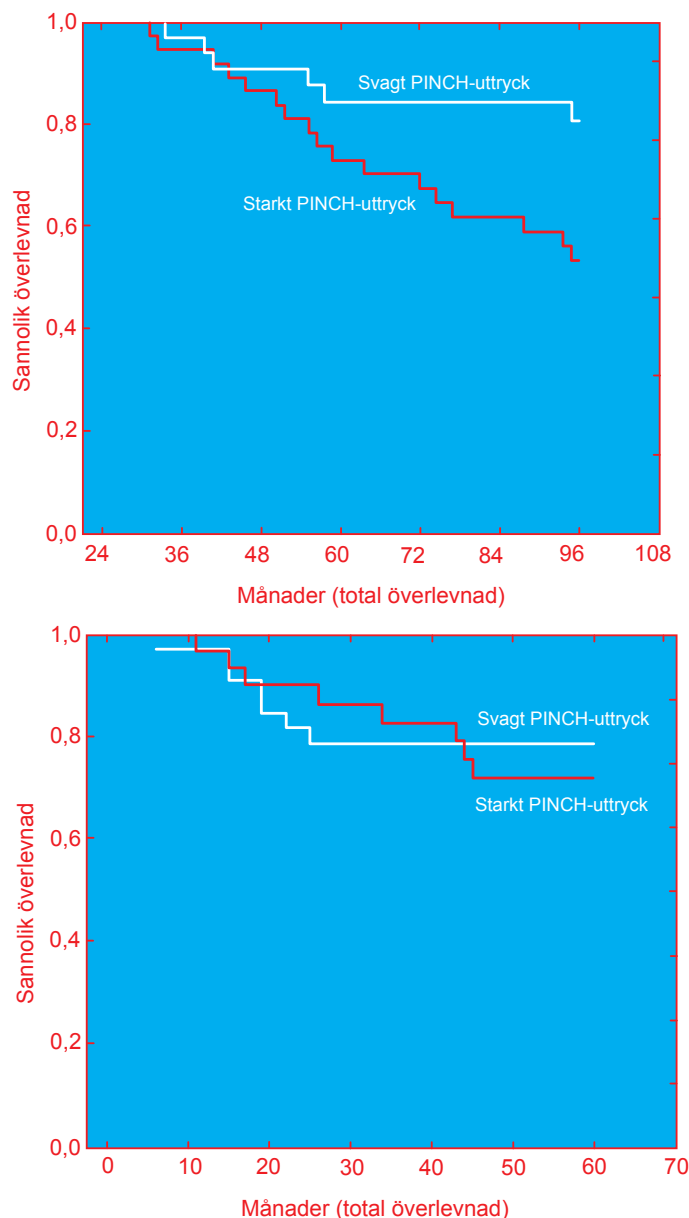
Hur ska man då kunna applicera dessa resultat i den kliniska vardagen? Resultaten av vår forskning har lett till frågeställningen att kanske inte alla ändtarmscancerpatienter är lämpliga för strålbehandling? Kanske är det så att strålbehandling inte borde ges till patienter med negativt survivin i tumören? Detta på grund av att strålbehandling har visat sig öka mängden survivin.

Eftersom survivin även hämmar effekten av strålbehandling kanske en kombinationsbehandling med strålbehandling och AO vore av värde för patienter med survivinpositiva tumörer?

På senare år har forskare spekulerat kring om survivin är ett protein som deltar i ett tidigt stadium av cancerutvecklingen. Man har i studier på tjocktarms- och ändtarmscancerpatienter kunnat visa att survivin är kopplat till tumorsuppressorgen APC (adenomatous polyposis coli) och att halten av survivin ökar från lågradig till höggradig dysplasi, liksom att positivt survivin är kopplat till sämre överlevnad jämfört med negativt survivin hos patienter med stadium I–II-tumörer men inte hos patienter med stadium III- och IV-tumörer^{5, 6, 7}.

Med syfte att förlänga överlevnaden för ändtarmscancerpatienterna skulle det vara mycket intressant att i framtiden initiera en klinisk studie där man i ena försöksarmen kombinerar preoperativ strålbehandling och AO, i den andra försöksarmen enbart ger preoperativ strålbehandling och i den tredje armen enbart behandlar patienterna med AO.

PINCH-UTTRYCK



Figur 2. I gruppen som inte fått strålbehandling (SB) (figuren överst) var ett starkt PINCH-uttryck vid tumörens invasionsområde kopplat till en sämre överlevnad jämfört med ett svagt PINCH-uttryck. Däremot sågs ingen signifikant skillnad i överlevnad för olika PINCH-uttryck för de som fått strålbehandling (figuren nederst).

ÖKAD PINCH = ÖKAD AGGRESSIVITET

PINCH är bundet till integriner på insidan av cellens ytmembran och förmedlar signaler från vävnaden utanför och in i cellen och reglerar på så vis cellens förmåga att röra och dela sig. Ett ökat uttryck av PINCH ger en ökad aggressivitetsgrad i tumören och PINCH vid det invasiva tumörområdet har i tidigare studier visat sig vara kopplat till sämre överlevnad hos tjocktarmscancerpatienter⁸.

I en tidigare cellinjestudie har man även visat att PINCH minskar cellens

känslighet för strålbehandling⁹. Det här är den första studien som analyserat förhållandet mellan PINCH och strålbehandling på tumörer från patienter. PINCH studerades vid tumörens invasionsområde och vid det inre tumörområdet. I gruppen som inte fått strålbehandling, kunde vi visa att ett starkt PINCH-uttryck vid tumörens invasionsområde var kopplat till en sämre överlevnad jämfört med ett svagt PINCH-uttryck ($p=0,03$) (figur 2), vilket fortfarande var signifikant efter justering för

TNM-stadium och differentieringsgrad i en multivariat analys ($p=0,03$).

I gruppen som fått strålbehandling sågs ingen skillnad i överlevnad mellan patienter med svagt och starkt PINCH-uttryck. Vi såg heller ingen signifikant skillnad vid jämförelse mellan gruppen med strålbehandling och utan strålbehandling vid tumörens invasionsområde eller vid det inre tumörområdet (tabell 1).

Vi såg att skillnaden i överlevnad mellan patienter med svagt och starkt PINCH-uttryck tenderar att försvinna efter strålbehandling vilket vidare ledde till frågan: Uppregleras PINCH av strålbehandling?

När vi sedan jämförde PINCH-uttrycket mellan den ickestrålbehandlade och den strålbehandlade gruppen kunde vi inte se någon skillnad, vilket ledde till funderingar om PINCH inte direkt uppregleras men aktiveras via andra signalvägar i cellen?

I tidigare studier har man kunnat visa kopplingar mellan PINCH, PKB/Akt och EGFR^{9,10}.

Om PINCH aktiveras alternativt uppregleras av strålbehandling kanske det är så att patienter med ett svagt PINCH-uttryck inte ska ha strålbehandling? Patienter med ett starkt uttryck av PINCH skulle kunna erbjudas strålbehandling men då eventuellt i form av en kombinationsbehandling.

Integrinhämmare (cilengitid, volociximab) har i dag blivit mycket intressanta läkemedel för cancerbehandling och i studier på hjärntumörer har behandling med integrinhämmare visat sig klart förbättra överlevnaden. I en tidigare studie där tjocktarmscancer celler injicerades i levern kunde man visa att kombinationen av 5-Fu plus integrinhämmare både minskade tumörstorleken och överlevnaden hos möss¹¹.

Kanske kan man i framtiden tänka sig behandling med en kombination av integrinhämmare och preoperativ strålbehandling, alternativt en specifik PINCH-hämmare och preoperativ strålbehandling? Dock är PINCH ett nytt protein i cancerforskningen och fler studier behövs för att närmare studera förhållandet mellan PINCH, strålbehandling och dess roll i utvecklingen av cancer.

PINCH-UTTRYCK OCH STRÅLBEHANDLING HOS ÄNDTARMSCANCERPATIENTER

	svagt PINCH-uttryck n (%)	starkt PINCH-uttryck n (%)	P
invasionsområdet			
Non-RT	34 (47)	38 (53)	P = 0.49
RT	33 (51)	32 (49)	
det inre tumörområdet			
ingen strålbehandling	39 (54)	33 (46)	P = 0.68
strålbehandling	39 (60)	26 (40)	

Tabell 1. Ingen signifikant skillnad i överlevnad sågs mellan patienter med svagt och starkt PINCH-uttryck, varken vid invasionsområdet eller vid det inre tumörområdet.

BLOD- OCH LYMFKÄRL I TUMÖREN

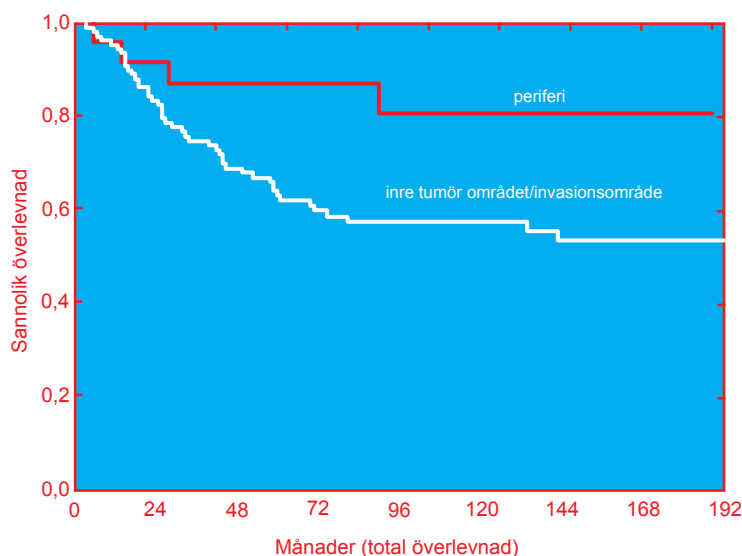
Tumörceller sprider sig via blod- och lymfkärl. En ökad mängd blod- och lymfkärl i tumörerna har visat sig vara kopplat till sämre överlevnad hos cancerpatienter. Få har tidigare studerat lokaliseringen av blod- och lymfkärl i tumörvävnaden och hur den är kopplad till överlevnad hos cancerpatienter^{12,13}.

Vår studie är den första som studerar lokaliseringen av blod- och lymfkärl och deras förhållande till överlevnad hos ändtarmscancerpatienter. Lokaliseringen

av kärl studerades vid tumörens periferi (ut mot tarmlumen), vid det inre tumörområdet och vid det invasiva tumörområdet (där tumören växer in i vävnaden).

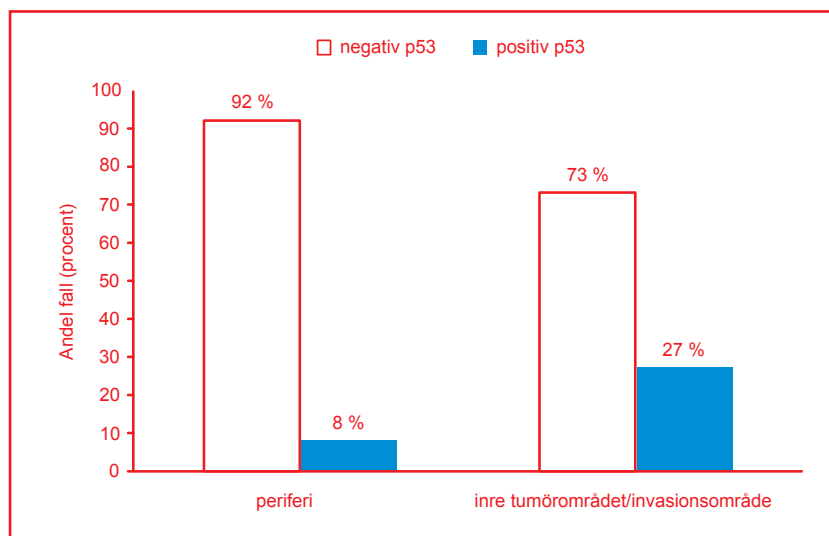
I hela gruppen av patienter sågs en ökad överlevnad för de patienter som hade lymfkärl i periferin jämfört med de patienter som hade lymfkärl i det inre tumörområdet/invasionsområdet ($p=0,0$) (figur 3), även efter justering för TNM-stadium, differentieringsgrad och p53 kvarstod signifikansen ($p=0,02$). Ingen signifikant skillnad sågs mellan de två

LYMFKÄRLSLOKALISATION



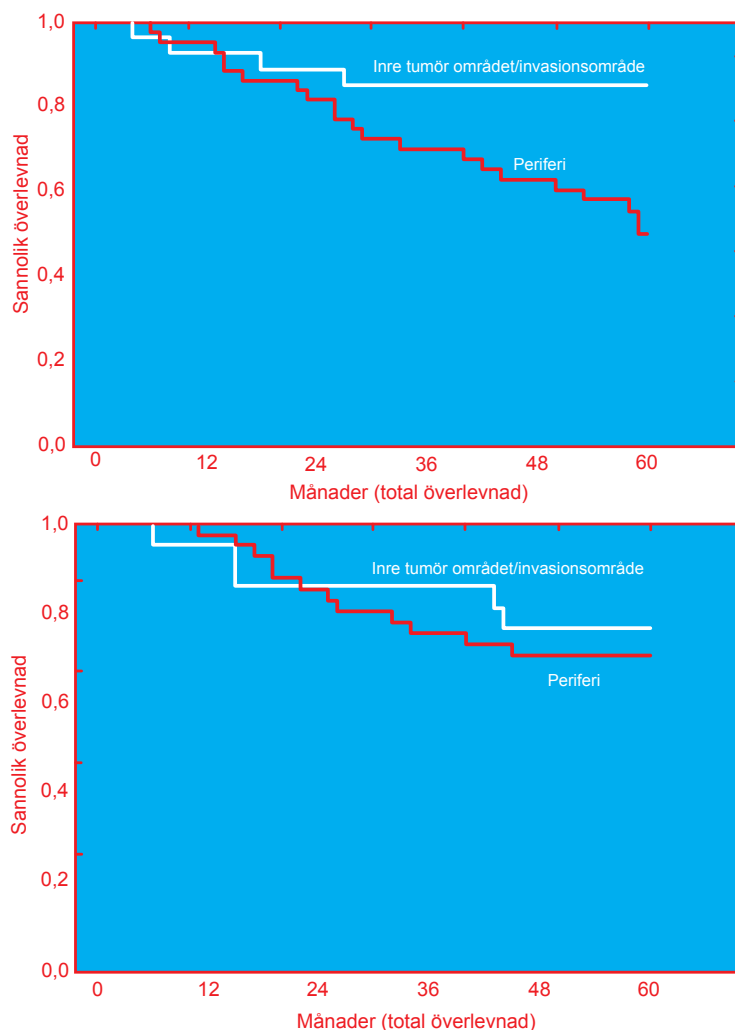
Figur 3. De patienter som hade lymfkärl i tumörens periferi hade en ökad överlevnad jämfört med de patienter som hade lymfkärl i det inre tumörområdet/invasionsområdet.

P53-UTTRYCK KOPPLAT TILL LYMFKÄRLSLOKALISATION



Figur 4. Lymfkärl vid tumörens periferi var kopplat till mer negativt och mindre positivt p53-uttryck jämfört med lymfkärl vid det inre tumörområdet/invasionsområdet i hela gruppen av patienter

BLODKÄRLSLOKALISATION I TUMÖRER I RELATION TILL STRÅLBEHANDLING



Figur 5. Blodkärl i periferin var nära en signifikant koppling till sämre överlevnad jämfört med blodkärl i det inre tumörområdet/invasionsområdet hos de patienter som inte fick strålbehandling (SB)(A). I gruppen med strålbehandling försvann skillnaden i överlevnad (B).

grupperna med ($p=0,5$) eller utan strålbehandling ($p=0,3$). Vi kunde också visa att lymfkärl vid tumörens periferi var kopplat till mer negativt p53-uttryck i hela gruppen av patienter ($p=0,04$) (figur 4).

Förklaringen till den ökade överlevnaden för patienter med lymfkärl vid tumörens periferi och mer negativt p53 kan vara att vid periferin skapar tumör-cellen och dess omkringliggande lymfkärl en miljö som gör det svårt för tumör-celler att sprida sig via lymfkärl.

Hos de patienter som inte fick strålbehandling kunde vi visa att blodkärl i periferin var kopplat till sämre överlevnad jämfört med blodkärl i det inre tumörområdet/invasionsområdet ($p=0,07$) (figur 5). Detta var på gränsen till signifikant efter justering för TNM-stadium och differentieringsgrad ($p=0,05$). I gruppen med strålbehandling försvann skillnaden i överlevnad.

”Det är mycket viktigt att försöka bitta faktorer som kan hjälpa oss att förutsäga vilka patienter med ändtarmscancer som kommer att ha nytta av strålbehandling.”

HJÄLP ATT FÖRLÄNGA ÖVERLEVNAD

Slutsatsen av dessa resultat visar att överlevnaden för patienter med blodkärl i periferin tenderade att öka med strålbehandling. Kanske kan det bero på att strålbehandling förstör blodkärlen i periferin så att risken för spridning av tumör-celler via blodkärl minskar.

Förhoppningsvis kan lokaliseringen av blod- och lymfkärl i framtiden bli en histologisk faktor som kan hjälpa oss att förutsäga chans till överlevnad hos ändtarmscancerpatienter.

Dock krävs fler och större studier för att få klarhet i förhållandet mellan lokaliseringen av blod- och lymfkärl liksom dess förhållande till strålbehandling, risk för lokalt återfall och överlevnad.

Sammanfattningsvis kunde vi med utgångspunkt från en klinisk studie som undersökte effekten av strålbehandling visa att survivin, PINCH och lymfkärl var starkt kopplat till överlevnad hos ändtarmscancerpatienter. Den här informationen kan förhoppningsvis hjälpa oss i framtiden att förlänga överlevnaden för ändtarmscancerpatienter genom att välja ut de patienter som är bäst lämpade för strålbehandling.

REFERENSLISTA

1. Rödel F, Hoffmann J, Grabenbauer GG, et al. High survivin expression is associated with reduced apoptosis in rectal cancer and may predict disease free survival after pre-operative radiochemotherapy and surgical resection. *Stralenter Onkol* 2002; 178:426-435.
2. Rödel F, Hoffmann J, Distel L et al. Survivin as a radioresistant factor, and prognostic and therapeutic target for radiotherapy in rectal cancer. *Cancer Res* 2005; 11: 4881-4887.
3. Ryan BM, O'Donovan N, Duffy MJ. Survivin: A new target for anti-cancer therapy. *Cancer Treat Rev* 2009; 35: 553-562.
4. Rödel F, Frey B, Leitmann, et al. Survivin antisense oligonucleotides effectively radiosensitize colorectal cancer cells in both tissue culture and murine xenograft models. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71: 247-255.
5. Zhang T, Otevrel T, Gao Z, et al. Evidence that APC regulates survivin expression: a possible mechanism contributing to the stem cell origin of colon cancer. *Cancer Res* 2001; 61:8664-8667.
6. Gianani R, Jarboe E, Orlicky D, et al. Expression of survivin in normal, hyperplastic, and neoplastic colonic mucosa. *Hum Pathol* 2001; 32:119-125.
7. Sarela AI, Scott N, Ramsdale J, et al. Immunohistochemical detection of the anti-apoptosis protein, Survivin, predicts survival after curative resection of stage II colorectal carcinomas. *Ann Surg Oncol* 2001; 8:305-310.
8. Gao J, Arbman G, Rearden A, Sun X-F: Stromal staining for PINCH is an independent prognostic indicator in colorectal cancer. *Neoplasia* 2004; 6:796-801.
9. Eke I, Koch U, Hehlhans S, Sandfort V, Stanchi F, Zips D, Baumann M, Shevchenko A, Pilarsky C, Haase M, Baretton G, Calleja V, Larijani B, Fässler R, Cordes N: PINCH1 regulates Akt1 activation and enhances radioresistance by inhibiting PP1α. *J Clin Invest* 2010; 120:2516-2527.
10. Fukuda T, Chen K, Shi X, Wu C: PINCH-1 is an obligate partner of integrin-linked kinase (ILK) functioning in cell shape modulation, motility, and survival. *J Biol Chem* 2003; 278:51324-51333.
11. Stoeltzing O, Liu W, Reinmuth N et al. Inhibition of integrin α5β1 function with a small peptide (ANT-161) plus continuous 5-Fu infusion reduces colorectal liver metastases and improves survival in mice. *Int J cancer* 2003; 104: 496-503.
12. Bono P, Wasenius VM, Heikkilä P et al. High LYVE-1-positive lymphatic vessel numbers are associated with poor outcome in breast cancer. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 7144-7149.
13. Maula S, Luukkaa M, Grenman R et al. Intratumoral lymphatics are essential for the metastatic spread and prognosis in squamous cell carcinoma of the head and neck region. *Cancer Res* 2003; 63: 1920-1926.

ANNICA HOLMQVIST, ST-LÄKARE, ONKOLOGISKA KLINIKEN, LINKÖPING UNIVERSITETSSJUKHUS, ANNIKA.HOLMQVIST@LIO.SE

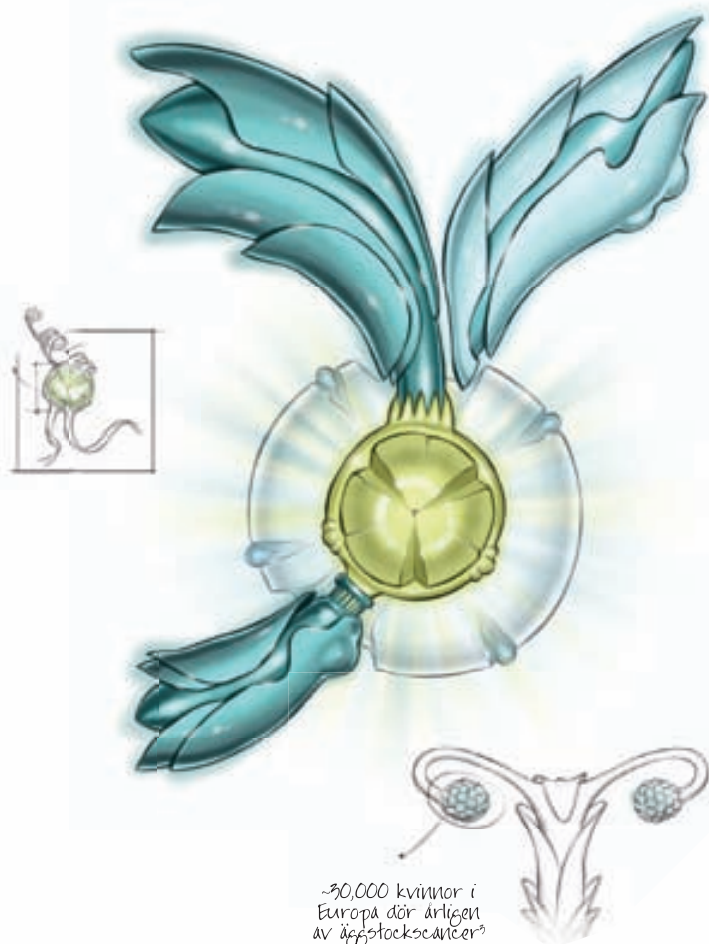


EN MÖJLIGHET VID BEHANDLING AV ÄGGSTOCKSCANCER

YONDELIS® ▼

KAN GE EN ÖVERLEVADSSKILLNAD VID ÅTERFALL I PARTIELLT PLATINUMKÄNSLIG ÄGGSTOCKSCANCER¹

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



Swedish Orphan Biovitrum fortsätter sitt engagemang i att bekämpa cancer med att tillhandahålla **Yondelis** vid indikationen återfall i platinum känslig äggstockscancer.² Nyligen publicerade data påvisar att kvinnor med återfall i **partiellt platinumkänslig** äggstockscancer får i median **~6-månaders överlevnadsvinst** när de behandlas med kombinationen Yondelis och PLD (peglyerat liposomalt doxorubicin) jämfört mot enbart behandling med PLD.¹ **DENNA BEHANDLING ÄR DEN FÖRSTA PLATINUM- OCH TAXANFRIA KOMBINATIONSBEHANDLINGEN** som är godkänd vid äggstockscancer. Kombinationen har också visat en förutsägbar och hanterbar biverkningsprofil vilket möjliggör en förlängd behandling. **YONDELIS - VID PARTIELLT PLATINUMKÄNSLIG ÄGGSTOCKSCANCER**

**Pharma
Mar**
Grupo Zeltia
Marketing authorization holder

Referenser: 1. A. Poveda et al Annals of Oncology doi:10.1093/annonc/mdq352 2. Yondelis SPC

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

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

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

Senaste översynen av SPC 2011/05. För fullständig information se www.fass.se



sobi
SWEDISH ORPHAN BIOVITRUM

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

Fokus för det fjärde nordiska symposiet om HER2-positiv bröstcancer "Nordic HER2 – State of the Art" var tester och molekylprofiler och vilka utmaningar som finns inom området. Dessutom diskuterades den kliniska betydelsen av HER2-status vid olika tumörsjukdomar vid mötet som hölls i september på hotell Courtyard by Marriott i Stockholm.



NORDIC HER2 – STATE OF THE ART

Resistens, testmetoder och aktuell HER2-forskning i fokus



Arne Östman och hans forskarkollegor vill förstå mer om grundläggande biologi för att öka effektiviteten i läkemedel mot cancer.

Arne Östman, professor i molekylär onkologi vid Karolinska institutet, inledde sin föreläsning om mekanismer kring känslighet och resistens hos målriktade läkemedel som trastuzumab (Herceptin) och lapatinib (Tyverb). Både trastuzumab och lapatinib inhiberar HER2-signalering,

men på olika sätt. Lapatinib genom att blockera kinasaktivitet av HER2 och EGFR (epidermal tillväxtfaktorreceptor). Trastuzumab påverkar genom nedreglering av HER2 och genom att hindra bildandet av dimerer av molekylen. Trastuzumab anses också ge en antikroppsberoende cellmedierad cytotoxicitet (ADCC).

Det finns ett antal förutsättningar som måste uppfyllas för att ett läkemedel mot HER2 ska vara effektivt, enligt Arne Östman.

– Målet för behandlingen måste uttryckas i tumören, läkemedlet måste nå målet och målets signalering måste blockeras av läkemedlet. Och det är ock-



Anne-Lise Børresen-Dale forskar kring avvikelser i kromosomer och vilken betydelse de kan ha för resistens mot läkemedel.

så betydelsefullt i sammanhanget att tumörtillväxten måste bero på målets signalering, sade han.

De flesta analyser av HER2-status görs på primära tumörer. Men det finns allt mer som talar för att HER2-status kan variera mellan primära tumörer och deras metastaser, något som bland annat

diskuterades på ASCO 2010. Detta har definitivt en betydelse för frågan om hur tumörer reagerar på läkemedlen, betonade Arne Östman.

HÖGT INTERSTITIELLT TRYCK

Något som har studerats i liten omfattning är om läkemedlet faktiskt når fram

till tumören. I Arne Östmans egen forskning har man studerat detta i djurmodeller för andra läkemedel än sådana som riktas mot HER2.

Man såg att det finns tumörer som är mer eller mindre benägna att "tillåta" läkemedel att nå tumörcellerna. Så antas till exempel status för PDGF-receptorer

(tillväxtfaktorreceptorer från trombocyter) i stromat (bindväv) ha betydelse för hur trastuzumab och lapatinib kan tas upp och hur effektiva läkemedlen är.

Tumörer kännetecknas av högt interstitiellt (mellan cellerna) vätsketryck och detta gör det svårare för läkemedel att ta sig in i tumören. När PDGF-receptorer i fibroblaster blockerades i laboratorieförsök sjönk vätsketrycket och upptaget av läkemedel ökade. Det är dock för tidigt att bedöma om detta har en klinisk betydelse.

– Vi vet att uttrycket av PDGF-receptorer i stromat varierar kraftigt i bröstcancertumörer. Och en sådan variation finns även inom gruppen HER2-positiva tumörer. Kan en blockad av PDGF-receptorer påverka effekten av HER2-riktad behandling? Den frågan bör prövas i en klinisk studie, sade Arne Östman.

Arne Östman formulerade en hypotes som går ut på att egenskaper hos stromat påverkar effekten av målriktade terapier som exempelvis trastuzumab mot HER2 och cetuximab (Erbix) mot EGFR. Tanken är att tumörer med ett "vilande" stroma är känsligt för målriktad terapi till skillnad mot tumörer med ett "aktivt" stroma som kan vara resistent mot läkemedlen.

När man har odlat PDGF-stimulerade fibroblaster tillsammans med brösttumörceller har man sett att effekten av trastuzumab och lapatinib reducerats avsevärt. I andra försök såg man att den hämmande effekten av cetuximab på migration och invasion hos cellkulturer från kolorektalcancer paradoxalt tycktes vändas till en stimulerande faktor i närvaro av PDGF-stimulerade fibroblaster. HGF (hepatocyttillväxtfaktor) anses som en stark kandidat till att mediera tumörernas motståndskraft mot trastuzumab och cetuximab.

– I en preliminär analys av cirka 60 patienter såg vi en klar skillnad i överlevnad efter återfall i metastaserad HER2-positiv bröstcancer beroende på högt eller lågt uttryck av PDGF från fibroblaster i stroma, sade Arne Östman.

En del av patienterna hade behandlats med trastuzumab. Men behandlingen påverkade inte överlevnaden bland patienter med höga PDGF. Däremot gav trastuzumab en förlängd överlevnad hos patienter med lågt PDGF.



Mary Padilla berättade om en ny analysmetod, Inform HER2 Dual ISH, som godkändes av FDA i juni 2011. Då får man en tydlig morfologisk bild samtidigt med information om HER2 är amplifierat eller inte i vävnadsprovet.

"Något som har studerats i liten omfattning är om läkemedlet faktiskt når fram till tumören."

HER2-TESTNING I TUMÖRVÄVNAD

Mary Padilla, verksam vid Roche Tissue Diagnostics i Barcelona, Spanien, fortsatte sedan med en genomgång av testning för HER2-status i tumörvävnad. Historiskt har FISH (fluorescens in situ hybridisering) varit standardmetod vid HER2-analys. Men det finns begränsningar som att metoden inte normalt passar in i patologers arbetsrutiner i och med att ett fluorescensmikroskop krävs. Den morfologiska informationen är dålig och metoden är manuell och görs ofta i mörker. Ljussignalen försvagas dessutom med tiden.

Med den nya metoden Inform HER2 Dual ISH, som godkändes av den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA i juni 2011, får man en tydlig morfologisk bild samtidigt med information om HER2 är amplifierat eller inte i vävnadsprovet.



Giuseppe Viale talade bland annat om oklarheter om och när en tumör ska betraktas som HER2-positiv.

Giuseppe Viale är professor i patologi vid European Institute of Oncology, Milano, Italien, och har deltagit som referenspatolog i flera kliniska bröstcancerstudier. Han inledde sin föreläsning med att uttrycka en lätt besvikelse över osäkerheter kring HER2.

– Efter mer än 30 år råder fortfarande osäkerhet om vad som menas med en HER2-positiv bröstcancer. År 2011 har vi fortfarande runt 15 procent falskt positiva analysvar. Och vi har inga säkra siffror över hur vanligt falskt negativa svar är. Dessutom talar internationella rekommendationer om teknikaliteter, men tyvärr har de ökat osäkerheten hos patologer och onkologer om vad som är HER2-positiv bröstcancer, sade Giuseppe Viale.

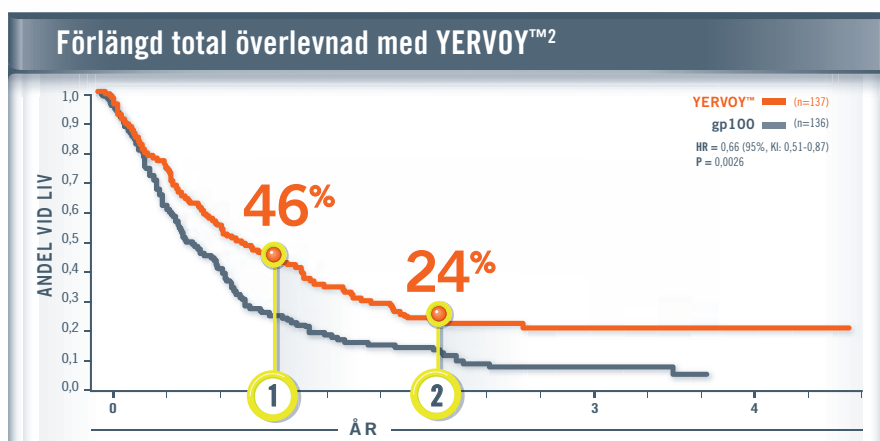
Det finns ett antal kontroversiella frågor, enligt honom:

- Vilka är de aktuella tröskelvärdena för HER2-positiv bröstcancer?
- Förändras HER2-status mellan primärtumör och metastas?
- Förekommer polysomi (fler än två exemplar) av kromosom 17?
- Är kvoten HER2/kromosom 17 en lämplig parameter?
- Hur ska heterogenitet inom en tumör hanteras?

NY BEHANDLING GODKÄND

YERVOY™ (ipilimumab) är indicerat för behandling av avancerat (inoperabelt eller metastaserande) melanom hos vuxna som genomgått tidigare behandling.¹

YERVOY™ är det första läkemedel som visat förlängd total överlevnad (OS) hos vuxna med avancerat melanom som genomgått tidigare behandling, i en randomiserad, kontrollerad, fas III-studie²



Hämtad från Hodi FS *et al.* 2010.

YERVOY™: en ny T-cellspotentierande terapi som aktiverar immunsystemet för att förstöra tumörer¹

- YERVOY™ verkar inte direkt mot tumören utan indirekt genom att förstärka T-cellsmedierad immunrespons. YERVOY™ blockerar specifikt den hämmande signalen från CTLA-4, en negativ regulator av T-cellsaktivering. Detta resulterar i T-cellsaktivering, proliferation och lymfocytisk infiltration av tumörer och leder därigenom till tumörcellsdöd.^{1,3}

För viktig säkerhetsinformation se produktresumén
eller besök www.yervoy.se



Bristol-Myers Squibb
www.bms.se

YERVOY™
(ipilimumab)
Concentrate for solution for infusion

1. Produktresumé för YERVOY™ 13 juli, 2011. 2. Hodi FS *et al.* *N Engl J Med.* 2010;363(8):711-723. 3. Fong L, Small EJ. *J Clin Oncol.* 2008;26(32):5275-5283.

YERVOY™ (ipilimumab) 5 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning. Antineoplastiska medel, monoklonala antikroppar, ATCkod: L01XC11. **Indikation:** YERVOY™ är indicerat för behandling av avancerat (inoperabelt eller metastaserande) melanom hos vuxna som genomgått tidigare behandling. **Varningar och försiktighet:** Behandling ska initieras och övervakas av specialtläkare med erfarenhet av cancerbehandling. YERVOY™ är associerat med inflammatoriska biverkningar till följd av förhöjd eller alltför hög immunaktivitet (immunrelaterade biverkningar). Tidig diagnos av dessa och lämplig behandling är nödvändig för att minimera livshotande komplikationer. **Förpackningar:** 1 injektionsflaska om 10 ml eller 40 ml **Övrig information:** Receptbelagt. För fullständig information, se www.fass.se. Texten är baserad på produktresumé: 13 juli 2011. Bristol-Myers Squibb AB, Box 15200, 167 15 Bromma, Tel. 08704 71 00

Take Home

- We have to critically review some of our assumptions and dogmas
- We have to re-evaluate our criteria for ineligibility of the patients to targeted treatments/clinical trials
- Oncologists and pathologists should address these issues in the best integrated way



Brister i tekniken och skiftande re-producerbarhet bekymrar egentligen inte Giuseppe Viale:

– När vi väl identifierat sådana problem kan vi göra något åt det. Det stora problemet är våra uppfattningar och dogmer kring inkonsekventa gränsvärden och osäkerheten och bristande kunskaper om genetisk heterogenitet, sade han.

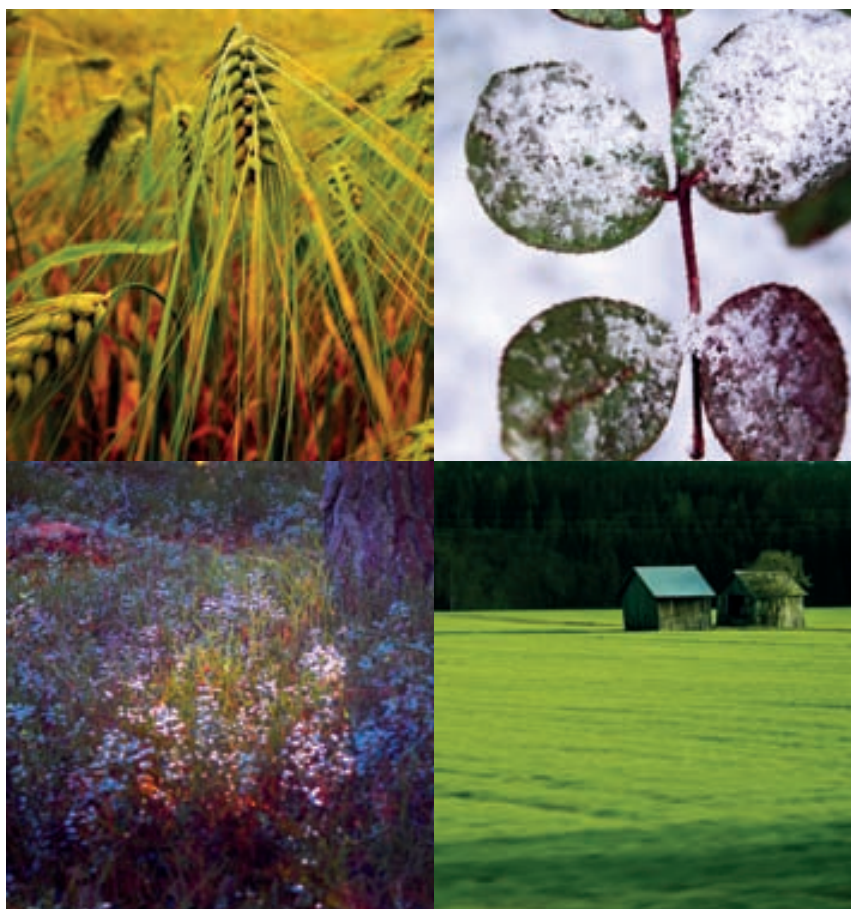
Inte nog med att olika uppfattningar mellan två patologer har betydelse för den enskilde patienten. Även strävandena mot fördjupad kunskap om de biologiska processerna av tumörer försvåras, menade Giuseppe Viale.

– Är alla medvetna om att en osäkerhet i en analysmetod adderas till exempel när man analyserar om HER2-status förändrats från primärtumör till metastas? Även om analysmetoden tillhör de bästa – med en säkerhet på 95 procent korrekta svar – blir osäkerheten närmare 10 procent på frågan om HER2-status har ändrats från primärtumör till metastas. Och dessa osäkra analysresultat ska ligga till grund för beslut om att antingen inleda målriktad terapi eller att avsluta den.

Är man osäker på terapivalet kan man minska osäkerheten genom att göra om tester på både primärtumör och metastas, eventuellt med en alternativ analysmetod.

OLIKA GRÄNSVÄRDEN KAN FÖRVIRRA

Giuseppe Viale ställde frågan när en behandlande läkare ska sätta in adjuvant trastuzumab. Enligt den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA är gränsen när minst 10 procent av cellerna överuttrycker HER2, vid en kvot mellan HER2 och kromosom 17 högre än 2 och när antalet HER2-genkopior är högre än 4. Men enligt riktlinjer från ASCO (American Society of Clinical Oncology) och CAP (College of American Pathologists) ska gränsen sättas vid minst 30 procent, kvoten minst 2,2 respektive fler än 6 HER2-genkopior. Olikheterna kan leda till osäkerhet hos behandlande läkare.



Många önskar att de inte sköt upp saker till morgondagen.

En del önskar att de kunde.

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

Avastin® (bevacizumab) är godkänt som kombinationsbehandling i första linjen vid metastaserad kolorektalcancer, icke småcellig lungcancer, bröstcancer 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 capecitabin.

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, sår läkning, hypertension, proteinuri, tromboemboli, neutropeni, hjärtsufficiens, blödning.

Kontraindikationer: Graviditet.

För mer information: www.fass.se. Produktresumé uppdaterad 27 juli 2011. (L01XC07, Rx, EF).

AVASTIN®
bevacizumab

Leading angiogenesis inhibition



Anne-Lise Børresen-Dale

Vi får lära oss, sade Giuseppe Viale, att det finns tumörer som har extra HER2-gener, sådana som inte har det och så tumörer med extra exemplar av kromosom 17 (polysomi). Det förra är en sjukdom i generna och det senare en kromosomsjukdom, och det är helt olika sjukdomar som ska behandlas olika. Trastuzumab rekommenderas till exempel inte vid polysomi.

Ta en patient med 6,25 HER2-genkopior, 3,5 kopior av kromosom 17 och kvoten 1,78. Har patienten en HER2-amplifierad sjukdom och/eller polysom sjukdom? Hur ska hon behandlas, frågade Giuseppe Viale retoriskt.

– Faktum är att ”sann” polysomi är mycket sällsynt vid bröstcancer. I själva verket handlar det oftare om att enbart centrala delar av kromosomen 17, centromeren, duplikerats eller amplifierats, inte hela kromosomen. Så många tumörer som vi tidigare kallade polysoma har i stället en samtidig amplifiering av centromerer i kromosom 17 och HER2-genen. Risken är att en sann HER2-positiv tumör inte upptäcks på grund av felaktigt antagen polysomi, hävdade Giuseppe Viale.

När FISH användes som analysteknik räknar man gener och kromosomer i kanske 20–60 celler. Slutresultatet beror på hur många ickeamplifierade celler

som utvärderats. Med IHC (immunohistokemi) analyserar man individuella celler och därmed upptäcks enstaka HER2-positiva celler.

Enligt en ny definition (från CAP) finns en genetisk heterogenitet för HER2 när mer än 5 procent men färre än 50 procent av infiltrerande tumörceller har en kvot HER2/kromosom 17 som är högre än 2,2. Om en större andel än 50 procent av tumörcellerna har en högre kvot bedöms tumören som HER2-amplifierad.

Giuseppe Viale anser att patienter med en mindre andel än 10 procent HER2-positiva celler bör utredas vidare. Fler delar av primärtumören bör undersökas liksom eventuella metastaser i lymfkörtlar. Om andelen fortsätter att ligga under 10 procent anser han att andelen ska dokumenteras eftersom dessa patienter kan vara de som har mest nytta av en ny biopsi i händelse av metastaser.

MOLEKYLPROFILER HOS HER2-POSITIVA BRÖSTTUMÖRER

Anne-Lise Børresen-Dale, professor i molekylär onkologi vid Radiumhospitalet, Oslo universitetssjukhus, talade sedan om molekylprofiler hos HER2-positiva brösttumörer. Hon tog avstamp i att bröstcancer är en heterogen sjukdom som både varierar mellan patienter och i en enskild tumör. Detta gäller även för HER2-positiva tumörer. Tumörer klassificeras i undergrupper för att identifiera de som har en avvikande respons på behandling.

Tumörer kartläggs med en rad diagnostiska metoder, från mammografi, röntgen och magnetkamera till proteinklassificering. För ungefär tio år sedan hade 550 gener identifierats och de delades in i fem subgrupper: normal bröstvävnad, ErbB2-positiva (HER2-positiva), basallika, luminal B och luminal A. Subgrupperna hade skillnader i mutationsspektrum, sekvensförändringar, kopieringsavvikelser, metylering, metabolism och proteinuttryck. Kort sagt: deras biologi såg olika ut – både inom och mellan subgrupperna. Och överlevnaden varierade.

HER2-positiva tumörer kan delas upp i ännu mindre grupper.

– En grupp av dessa tumörer är negativa för östrogenreceptorer (ER) medan andra är ER-positiva. En del tumörer har

”Det finns allt mer som talar för att HER2-status kan variera mellan primära tumörer och deras metastaser.”





Pi3K-mutationer, andra inte. Överlevnaden är sämst för patienter med HER2-positiva tumörer med en ER-negativ bakgrund. Detta gäller data för patienter som inte behandlats med trastuzumab, sade Anne-Lise Børresen-Dale.

En sak är att identifiera olika molekylära avvikelser, till exempel förändringar på kromosomer. En annan är att bedöma den kliniska betydelsen av avvikelserna. Anne-Lise Børresen-Dale och medarbetare delade in 595 patienter i olika subgrupper beroende på graden av kromosomförändringar. Och det visade sig att ett högt så kallat CAII (complex arm aberration index), omfattande komplexa förändringar, var en faktor som gav sämre prognos.

– Överlevnaden var sämre och oberoende av andra prognostiska faktorer som tumörstorlek, lymfkörtelstatus och tumörstadium, sade Anne-Lise Børresen-Dale.

Med hjälp av teknik som immunoFISH kan heterogenitet inom en tumör beskrivas. Men vad orsakar heterogeniteten? Det finns flera olika mekanismer. Klonal evolution, cancerstamceller med en enkel eller flera progenitorer kan leda till olika grad av heterogenitet hos tumörer. Mest komplexa blir tumörer som utvecklas från en muterad fenotyp.

En viktig fråga är att försöka förklara varför vissa HER2-positiva tumörer inte svarar på trastuzumab. Förändringar i amplikon, delar av DNA, varierar mer mellan patienter än uttrycket av HER2. En lång rad andra gener än HER2 kan vara påverkade eller inte påverkade av mutationer.

Frågan är vilken betydelse detta har för resistensen mot trastuzumab. Ett norsk-finländskt samarbete syftar till att kartlägga molekylära mekanismer som leder till resistens mot läkemedel riktade mot HER2. Olika läkemedelssubstansers effekt på elva olika cellinjer utvärderas i projektet.

– HER2-hämmarna lapatinib och afatinib visade sig sänka livskraften i de flesta av de testade cellinjerna liksom proteasomhämmaren bortezomib. I planerna ingår att testa kombinationer av substanser, sade Anne-Lise Børresen-Dale.

I den följande diskussionen konstaterade professor Jonas Bergh, vid Radiumhemmet, Karolinska universitetssjukhuset i Solna, att vid direkta kliniska jämn-



Minna Tanner breddade perspektivet genom att tala om HER2 och blockad av HER2 i andra tumörtyper än bröstcancer, bland annat framsteg i behandlingen av HER2-positiv magsäckscancer.

förelser är trastuzumab mer effektivt än lapatinib. Anne-Lise Børresen-Dale instämde och betonade att cellinjeförsök kan säga något om mekanismer. Och att resultat inte kan överföras till klinisk praxis. I forskningsprojektet är tanken inte att gå vidare i försök på patienter utan till forskning på xenografter.

HER2-BLOCKAD VID ANDRA TUMÖRER

Minna Tanner, adjungerad professor vid Universitetssjukhuset i Tammerfors, breddade perspektivet genom att tala om HER2 och blockad av HER2 i andra tumörtyper än bröstcancer.

Amplifiering och överuttryck av HER2 förekommer också i andra cancerformer; bland annat tumörer i matstrupe och mage, endometrium, äggstockar, icke småcellig lungcancer och blåscancer. Men att HER2 kan detekteras innebär inte med automatik att genen är ett bra mål för behandling.

Mest forskning har gjorts om HER2 vid magsäckscancer. Men i ett äldre material framgår en stor skillnad i hur ofta HER2 uttrycks i magsäckscancer.

– HER2 hittar man vanligen i adenokarcinom, i väldifferentierade tumörer i sena stadier, III och IV, sade Minna Tanner.

I en studie publicerad 2005 fann hon och hennes medarbetare att förekomsten



av HER2-amplifiering i gastroesofagala adenokarcinom var 24 procent. Överlevnaden var sämre och efter tre år var praktiskt taget alla patienter med HER2-positiva tumörer avlidna, medan hälften av patienterna med en HER2-normal tumör fortfarande levde.

I en fas 3-studie, ToGA, som redovisades på ASCO 2009, ingick 584 patienter med HER2-positiv metastaserad magsäckscancer. Dessa randomiserades till antingen 5-fluorouracil eller kapecitabin (Xeloda) plus cisplatin ensamt eller med tillägg av trastuzumab. Medianöverlevnaden ökade med 2,7 månader (från 11,1 till 13,8 månader) i gruppen som fick trastuzumab. Även progressionsfri överlevnad ökade; från 5,5 till 6,7 månader, och andra studerade parametrar förbättrades signifikant av trastuzumab.

Även lapatinib testas mot andra HER2-positiva tumörer än bröstcancer, bland annat urinblåsecancer (sex studier), gastroesofagal cancer (13 studier, varav tre fas 3-studier), äggstockscancer (åtta studier, varav två fas 3-studier), icke småcellig lungcancer (sex studier) och endometrieccancer (en studie).



"Daniel Hayes utgick från två problem som gäller cirkulerande brösttumörceller; att anrika dem och skilja dem från röda och vita blodkroppar och normala epitelceller."

Trastuzumab-DM1, ett antikropp-drogkonjugat, kanske kan bli ett framtida alternativ. Den är mycket toxisk, men kan vara effektiv vid metastaserad bröstcancer även för patienter där andra läkemedel är utan effekt. Flera fas 3-studier pågår.

– Trastuzumab-DM1 har också visat lovande resultat på HER2-positiv magcancer i försök på cellinjer i möss – och även mot tumörer som är resistent mot trastuzumab. Det var uppmuntrande att lyckas bota möss. Ännu har det inte inletts kliniska studier på patienter, men jag hoppas det sker snart, sade Minna Tanner.



Daniel Hayes talade om vilken betydelse fritt cirkulerande tumörceller kan ha för uppföljning, val av behandling och som prognostisk faktor.

CIRKULERANDE TUMÖRCELLER PÅVERKAR VAL AV BEHANDLING

Daniel F Hayes, professor vid University of Michigan Health System, talade om hur information om cirkulerande tumörceller kan användas. Kunskaper om cirkulerande cancerceller är inte ny, påminde han om. Redan 1869 publicerade pa-

tologen T R Ashworth teckningar av tumörceller i blod omgivna av röda och vita blodkroppar.

Daniel Hayes utgick från två problem som gäller cirkulerande brösttumörceller; att anrika dem och skilja dem från röda och vita blodkroppar och normala epitelceller. Inte minst viktigt är att kunna separera godartade tumörceller från elakartade cancerceller.

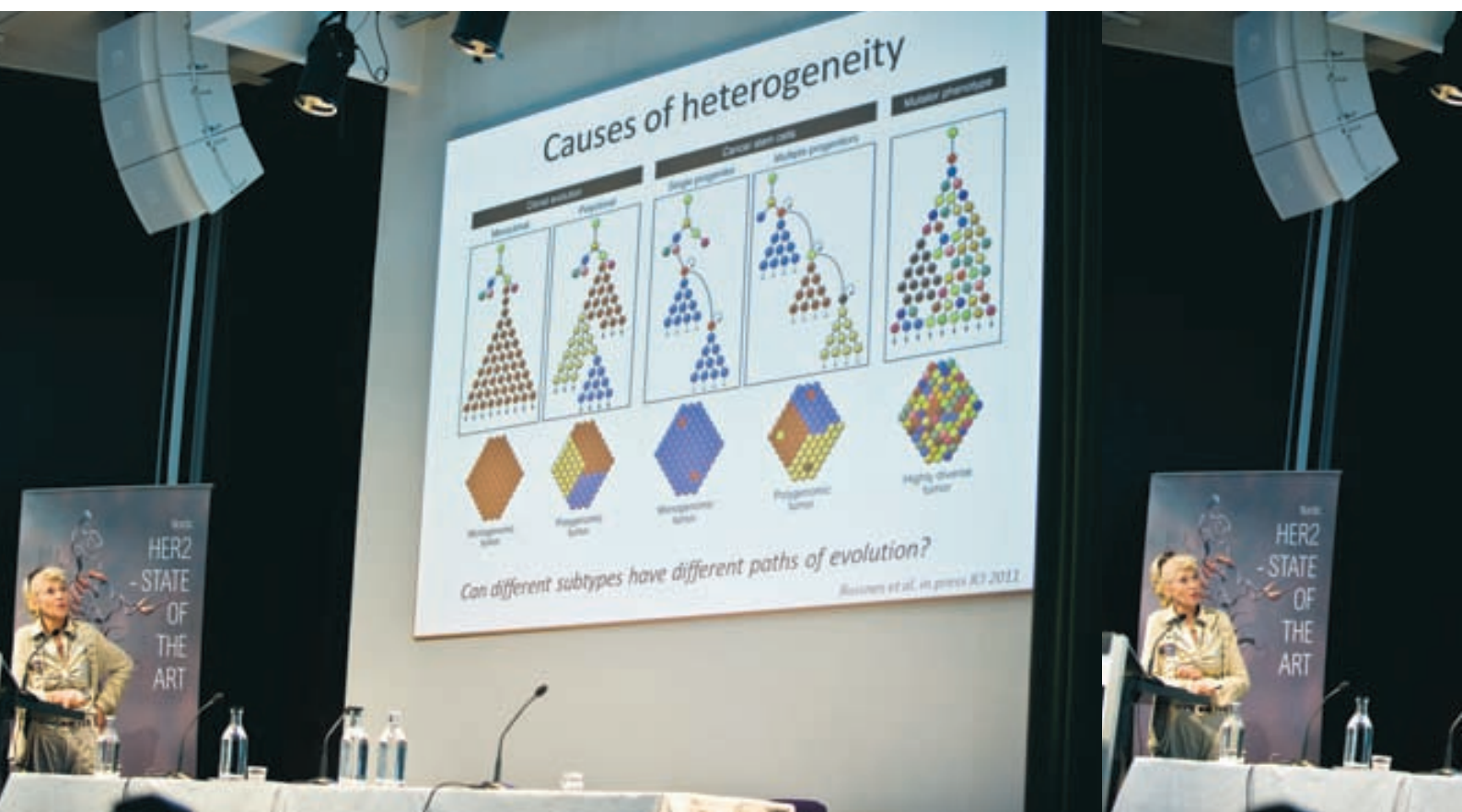
Mängderna av olika cellslag säger något om utmaningen.

– I några milliliter blod finns miljarder av röda blodkroppar, miljoner av vita och kanske 15 tumörceller, sade han.

Det finns ett antal olika tekniker och analysmetoder för att identifiera och beskriva cirkulerande cancerceller. Daniel Hayes fokuserade på immunomagnetiska tekniker.

När man utvärderar en metod måste man först fråga sig om metoden är tekniskt tillförlitlig och ger reproducerbara data och om metoden identifierar en verklig biologisk skillnad som eventuellt är kliniskt användbar. Sedan är det frågan om resultat som tas fram med metoden ger en dokumenterad klinisk nytta i form av förbättrad prognos för patienten, underströk Daniel Hayes.

Hittills har cirkulerande tumörceller använts för att bedöma metastaserad bröstcancer. Cristofanilli och medarbe-



tare publicerade data 2004 som visade att progressionsfri överlevnad i hög grad påverkades av förekomst av antalet cirkulerande tumörceller före inledd behandling. Liknande skillnader har senare påvisats även för prognosen vid kolorektal cancer och prostatacancer.

När en patient har cirkulerande tumörceller påverkas valet av behandling.

– När vi upptäckt förhöjt antal cirkulerande tumörceller säger jag till mina patienter att ”den dåliga nyheten är att du har metastaserad bröstcancer, men den goda är att det finns många olika behandlingar och att man kan välja en behandling med bra balans mellan effekt och biverkningar”, sade Daniel Hayes.

Förekomst av cirkulerande tumörceller fortsätter att förutsäga prognosen även efter 3–4 veckors behandling. Patienter som har förhöjda nivåer vid återbesök har kortare progressionsfri överlevnad än de vars nivåer direkt sjunker efter inledd behandling.

Nu undersöks, sedan några år i studien SWOG S0500, hur en eventuell förändring av cirkulerande tumörceller kan användas kliniskt. Patienter med fortsatt hög nivå av cirkulerande tumörceller efter en första cytostatikabehandling randomiseras till antingen fortsättning med samma behandlingsregim eller förändring till en alternativ behandling.



Lajos Pusztai diskuterade bland annat kriterier för upprepade biopsitagning på metastaser.

– Vi hoppas ha rekryterat tillräckligt antal patienter, totalt 120, i slutet av 2011 och ha resultat framme inom en snar framtid, sade Daniel Hayes.

VIKTEN AV UPPREPADE BIOPSIER

Lajos Pusztai är professor vid MD Anderson Cancer Centre, University of Tex-

as, Houston, USA. Han talade om vikten av upprepade biopsier och bestämning av HER2-status.

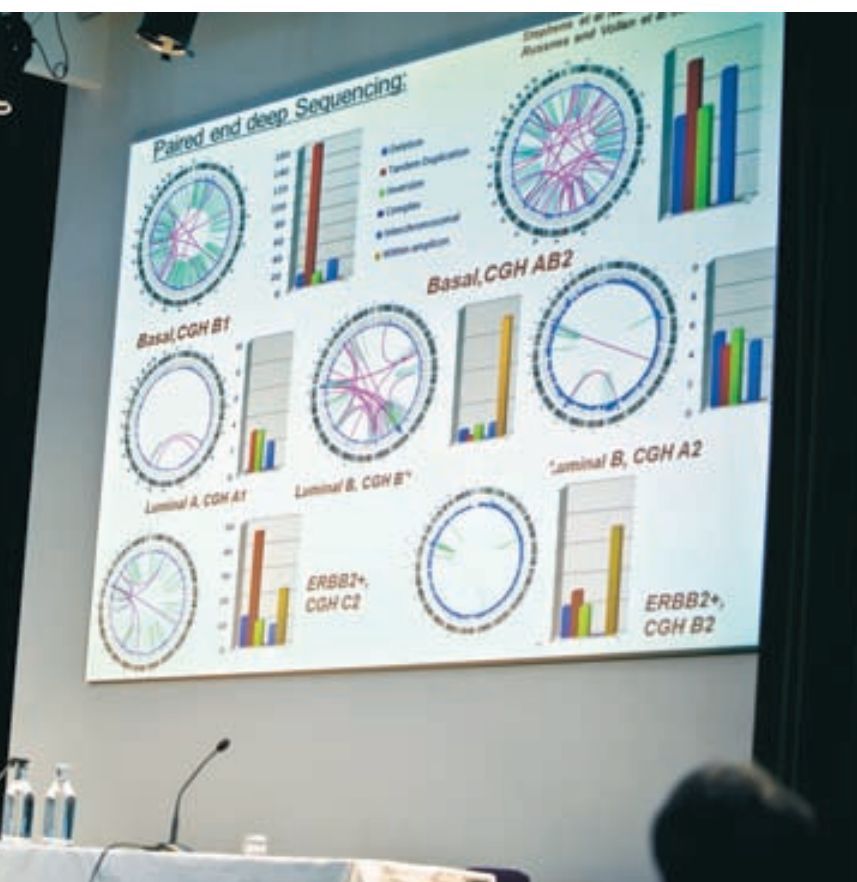
Frågan är om det är biologin hos tumörerna som ändras över tiden eller bara analysresultatet? Vad är det viktigaste skälet att göra en ny biopsi – för att etablera en histologisk diagnos eller att bekräfta status för östrogenreceptorer och HER2?

Lajos Pusztai ansåg att det finns tre skäl att göra en biopsi på en metastatisk förändring:

- Slå fast att sjukdomen har återkommit.
- Bekräfta status för östrogenreceptorer, progesteronreceptorer och HER2.
- Samla in biologisk vävnad för forskning för att lära mer om sjukdomens biologi och för analys av markörer i en behandlingsstudie.

Han menade att om det över huvud förekommer tvekan om diagnosen så är det befogat att genomföra en biopsi. När man upptäcker olika resultat vid upprepade biopsi kan det bero på olika orsaker. En är en avspeglning av en verklig biologisk förändring i sjukdomen, till exempel genom en klonal tillväxt eller av att behandlingen lett till en selektion där vissa celltyper gynnats.

En annan orsak är att man vid provtagningen råkar skörda en annan typ av



celler. Eller så kan det finnas tekniskt "brus" i antingen det första eller andra tillfället. Allt annat än perfekt reproducerbara tester kommer att leda till avvikande resultat då och då.

Olika faktorer kan också ge mer eller mindre reproducerbara mätresultat. I en studie fann man att reproducerbarheten var betydligt bättre för HER2 mätt med FISH-metodik än status för östrogen- och progesteronreceptorer mätt med immunohistokemi. Och man ska vara medveten om att upprepade tester på samma provmaterial kan ge olika resultat till och med i ett och samma laboratorium.

"Eftersom metastaserad bröstcancer normalt inte är en botbar sjukdom finns även andra frågor med i bilden vid val av behandling, till exempel livskvalitet."

HER2-POSITIV PRIMÄR BRÖSTCANCER

Michael Andersen, docent vid Finsen Center, Rigshospitalet Universitetssjukhus, Köpenhamn, talade utifrån titeln "Var har patienter med metastaserad HER2-positiv bröstcancer tagit vägen? Botas HER2-positiv primär bröstcancer?"

Frågan har formulerats utifrån dels ett allmänt intryck att metastaserad HER2-positiv bröstcancer blivit ovanlig efter introduktionen av målriktad terapi vid tidig bröstcancer, dels att man i Danmark praktiskt taget har misslyckats att rekrytera patienter till två internationella studier; NEfERTT, en jämförande studie mellan neratinib och trastuzumab vid avancerad HER2-positiv bröstcancer, och EMILIA, som jämför trastuzumab-DM1 och kapecitabin-lapatinib.

– Kanske botar vi en del av patienterna med primär HER2-positiv bröstcancer, men inte alla. Fortfarande diagnostiseras en del av patienterna i stadium IV, det vill säga med fjärrmetastaser redan vid diagnos. Dessa patienter har

ingen fördel av adjuvant behandling, sade Michael Andersen.

Sådana patienter anses ganska ovanliga i västvärlden, men andelen kan vara underskattad, enligt Michael Andersen. Han hänvisade till två studier, en från Italien och en från USA där 21 procent respektive 27 procent fick stadium IV-diagnos vid upptäckt.

Det finns flera randomiserade studier som ger data för risken för återfall efter adjuvant behandling av tidig bröstcancer, bland annat BCIRG, FinHer och HERA.

– Studierna visar att trastuzumab minskar risken för återfall och förbättrar överlevnaden. Men fortfarande återfaller en del patienter i sjukdom. Ett skäl kan vara att HER2-positiva patienter inte får målriktad behandling, sade han.

Än så länge finns inte så mycket information om hur det går "i det verkliga livet" för läkemedlen efter kontrollerade studier. Från Tyskland finns en uppföljning av 2 427 patienter som fick adjuvant trastuzumab. Efter tre år hade sju procent av patienterna återfallit i sjukdom. I en liten brittisk studie hade 13 procent av patienterna återfallit efter 2,5 år.

I Danmark gjordes en fas 4-studie (DBCG05H) när adjuvant trastuzumab började användas i vården. Det är en populationsbaserad undersökning av 240 patienter från januari 2006 till februari 2008.

Femårsöverlevnaden (88 procent) var ungefär densamma som i HERA-studien (89 procent). 17 procent av patienterna återföll i sjukdom. Sju procent återföll under pågående trastuzumab-behandling.

– Sammanfattningsvis kan adjuvant trastuzumab bota en del HER2-positiv bröstcancer men 10–20 procent återfaller inom fyra år. Och så finns det en betydande del patienter, 20–25 procent av patienterna med HER2-positiv bröstcancer, som har spridd sjukdom vid upptäckt och som enligt konventionell uppfattning inte kan botas, sade Michael Andersen.

Hur kan vården av dessa HER2-positiva patienter förbättras?

– Ett sätt är att förlänga adjuvant behandling med trastuzumab från ett till två år (HERA-studien). Framöver kan intensifierad behandling riktad mot



Per Eystein Lønning

HER2 och/eller att blockera signaler längre ner i signalkedjan vara en väg, sade Michael Andersen. Studier pågår med bland annat everolimus (Afinitor).

HER2 OCH KEMOTERAPI

Ämnet för **Per Eystein Lønnings**, professor vid Haukelands universitetssjukhus, Bergen, föredrag var om alla patienter med HER2-amplifierad sjukdom behöver kemoterapi som en del av deras systembehandling.

– Det är väldigt lätt att svara på den frågan eftersom svaret bara kan vara ett "ja" eller ett "nej", sade han lätt skämtsamt innan han nyanserade sitt svar till "det är naturligtvis mer komplicerat och svaret beror på förutsättningarna."

Han inledde med en översikt över neoadjuvant och adjuvant behandling. Innan trastuzumab lanserades såg man stora skillnader både i tid fram till att fjärrmetastaser bildades och överlevnad. Prognosen för luminal A-tumörer var avsevärt mycket bättre än för övriga undergrupper, bland annat patienter med HER2-positiv sjukdom.

När man jämförde en cytostatikaregim, FAC (fluorouracil, doxorubicin och cyklofosfamid) med en mer aggressiv, TAC (docetaxel, doxorubicin och cyklofosfamid), såg man inga skillnader i effekt (sjukdomsfri överlevnad) för patienter med luminal A-tumörer. Eventuellt fanns en fördel med aggressiv behandling för luminal B-patienter, men för trippelnegativa och HER2-positiva tu-

mörer fanns en klar fördel med den aggressiva varianten som innehöll en taxan. (Hugh et al, JCO 2009;27:1168-76)

Ett annat fynd i studien var att tumörer som var både östrogenreceptorpositiva (ER) och HER2-negativa hade ingen nytta av en mer aggressiv kemoterapi. Däremot fanns en sådan nytta hos patienter med både ER- och HER2-positiva tumörer.

Endokrin terapi kan inte ersätta kemoterapi, inte ens för patienter med ER-positiva tumörer. Det framgår bland annat av TransATAC-studien från 2008 där andelen HER2-positiva patienter som fick återfall var avsevärt högre än för HER2-negativa patienter. Det gällde både för tamoxifen och anastrozol som endokrin terapi. Liknande resultat sågs när letrozol användes som endokrin terapi.

Introduktionen av trastuzumab i adjuvant behandling har förbättrat utfallet. Men bara en av tre patienter har en patologiskt sett fullständigt svar på behandlingen.

– Det är angeläget att hitta faktorer som kan skilja ut patienter som inte har nytta av kemoterapi plus trastuzumab. Bland dessa kan det finnas subgrupper som exempelvis har minst lika stor nytta av primär neoadjuvant endokrin terapi i kombination med trastuzumab, sade Per Eystein Lønning.

Eftersom metastaserad bröstcancer normalt inte är en botbar sjukdom finns även andra frågor med i bilden vid val av behandling, till exempel livskvalitet, utöver andra studerade faktorer som tid till progress och andel patienter som svarar på behandling.

Endokrin terapi är generellt mindre toxisk än kemoterapi och det finns inte heller något som tyder på att en tidigare utförd endokrin terapi förhindrar kemoterapi senare i förloppet.

Redan 2001 visades att tillägg av trastuzumab till antingen antracyklin, cyklofosfamid eller paklitaxel gav en längre progressionsfri överlevnad än enbart kemoterapi vid HER2-positiv me-

tastaserad bröstcancer. 2006 visades att även lapatinib i kombination med kapecitabin gav längre progressionsfri överlevnad än enbart kapecitabin. Men i den studien fanns ingen skillnad i total överlevnad mellan patientgrupperna.

HER2-riktad behandling kan även ge en klinisk fördel i kombination med endokrin terapi. I Tandem-studien, där trastuzumab prövades som tillägg till anastrozol ökade mediantiden till progression från 2,4 månader med enbart anastrozol till 4,8 månader när trastuzumab gavs i tillägg.

– I en annan studie ökade mediantid för progressionsfri överlevnad från 3,0 månader med enbart letrozol till 8,2 månader när även lapatinib gavs i tillägg. Men detta var en subgruppsanalys som måste bekräftas innan kombinationen ska användas kliniskt, sade Per Eystein Lønning.

STEN ERIK JENSEN, MEDICINJOURNALIST

FOTO: BOSSE JOHANSSON



 **SANDOZ**
Biopharmaceuticals

a Novartis company

NU FLER ÄN 40 000 PATIENTER BEHANDLADE MED ZARZIO®¹

SVERIGES MEST ANVÄNDA G-CSF²

BEHANDLING MED LÄKEMEDELSKLASSEN BIOSIMILAR FILGRASTIM
REKOMMENDERAT ENLIGT EORTC³

 **ZARZIO®**
Filgrastim. Life protected.

Zarzio® Rx, Indikation: filgrastim är indicerat för att reducera durationen av neutropeni och incidensen av febril neutropeni hos patienter som behandlas med etablerad cytotoxisk kemoterapi för malignitet (med undantag för kronisk myeloid leukemi och myelodysplastiska syndrom) och för att reducera durationen av neutropeni hos patienter som genomgår myeloablativ terapi följt av benmärgstransplantation och som bedöms ha ökad risk för förlängd svar neutropeni. Säkerheten och effekten av filgrastim är densamma för vuxna och barn som får cytotoxisk kemoterapi. Mobilisering av perifera blodstamceller (PBSC). Hos barn och vuxna med svår kronisk, cyklisk eller idiopatisk neutropeni med ett absolut neutrofilantal (ANC) på $\leq 0,5 \times 10^9/l$, och anamnes på svåra eller återkommande infektioner, är långtidsbehandling med filgrastim indicerad för att öka neutrofilantalet och minska incidensen och durationen av infektionsrelaterade händelser. Behandling av ihållande neutropeni (ANC $\leq 1,0 \times 10^9/l$) hos patienter med avancerad HIV-infektion för att reducera risken för bakteriella infektioner när andra terapeutiska alternativ är olämpliga. Zarzio injektionsvätska eller infusionsvätska lösning förfylld spruta 30 ME/0,5 ml och 48 ME/0,5 ml. För fullständig information om varningsföreskrifter och begränsningar se www.fass.se. Datum för senaste översyn av produktresumen 2010-03-26. ATC-kod L03AA02. **Referenser:** 1. Sandoz, data on file. 2. Svensk Läkemedelsdata, SLI juli 2011. 3. Adria MS, et al. Eur J Cancer. 2011;47:8-32. Sandoz A/S, Edvard Thomsens Vej 14, 2300 Köpenhamn, Danmark, www.sandoz.com.

Syntetisk letalitet

– NY PRINCIP FÖR CANCERBEHANDLINGAR

Många cancerbehandlingar går ut på att skapa DNA-skador i tumör-cellerna. Det sker både genom strålbehandling och kemoterapi, men till priset av viss påverkan även på normala celler. Sedan ett par år finns ett alternativ som går ut på att utnyttja genetiska defekter i tumör-cellerna genom ett koncept som heter syntetisk letalitet. Professor **Thomas Helleday** och hans forskargrupp var först med att publicera en syntetiskt letal interaktion mellan enzymet poly(ADP-ribos)-polymeras (PARP) och BRCA-defekta celler som nu kan behandlas med PARP-hämmare utan att skada normala celler. Här beskriver han den nya principen för cancerbehandlingar.



Trots att hundratals miljarder kronor spenderats på att utveckla nya målriktade cancerbehandlingar har de inte på långa vägar kunnat ersätta strålbehandling och kemoterapi. Under de senaste åren har ett nytt behandlingsalternativ tillkommit, som bygger på att cancerceller har genetiska defekter och därför blir beroende av sina återstående proteinfunktioner. Nyckeln är att hitta de proteiner som cancercellerna behöver men som normala celler klarar sig utan.

Det finns ett etablerat namn som beskriver detta koncept, "syntetisk letalitet", som innebär att celler kan leva då en av två samverkande gener gått förlo-

rade, men inte då båda försvunnit. I min forskargrupp har vi exemplifierat en sådan behandlingsmetod för att behandla BRCA1- och BRCA2-defekta tumörer, med hjälp av PARP-hämmare. Många nya cancerläkemedel kommer nu att utvecklas med detta koncept som grund.

Jag vill här belysa vilka möjligheter syntetisk letalitet har, men också de fallor man kan hamna i när man anammar denna metod.

GENETISK STABILITET VIKTIG

En viktig funktion hos en cell är att upprätthålla den genetiska stabiliteten för att effektivt kunna avläsa gener och för att kunna kopiera DNA:t till dotter-

celler korrekt. För cancerceller är detta särskilt viktigt eftersom oförmåga att kopiera DNA leder till att cancercellen dör och inte kan växa vidare.

Under årtusenden har människan försökt bekämpa cancer, men det är bara under de senaste drygt hundra åren som vi verkligen har kunnat utveckla bra komplement till kirurgi. Dessa nya behandlingar har ofta upptäckts genom tursamma sammanträffanden.

På 1890-talet beskrev Wilhelm Röntgen en ny form av strålning, som redan några månader senare börjades testas för att behandla cancer. Senapsgaser från första världskriget visade sig döda cancer liksom analoger till nukleinsyror, så kallade antimetaboliter. Gemensamt för dessa behandlingsmetoder är att de upptäcktes innan vi kände till DNA-strukturen. Först långt senare har vi förstått att dessa behandlingar har en gemensam verkningsmekanism – att skada DNA – vilket förhindrar cancerceller från att överleva en celledeling.

På 60-talet trodde vi att cancer var en metabol sjukdom. I dag vet vi att cancer orsakas av genetiska förändringar som omprogrammerar vanliga celler, vars tillväxt är hårt reglerad, till cancerceller, som kan växa obehindrat.

Under de senaste årtiondena har vi också utarbetat metoder för att behandla cancer som inte bygger på att orsaka DNA-skador eller att hämma mitosen, så kallade målriktade tillväxthämmande behandlingar, som i huvudsak slår mot gener som styr cancertilväxt. Vi kan nu konstatera att dessa behandlingar i många fall förbättrar överlevnaden, men de har hittills inte kunnat bota.

GENETISKT FENOMEN

När vi förstod att cancer var en genetisk sjukdom påpekade jättestatistikern och sedermera nobelpristagaren Leland Hartwell att vi skulle kunna utnyttja etablerade genetiska verktyg för att behandla cancer¹. Konceptet bygger på att identifiera gener som är essentiella för överlevnad i den muterade cellen, men inte i normal vävnad.

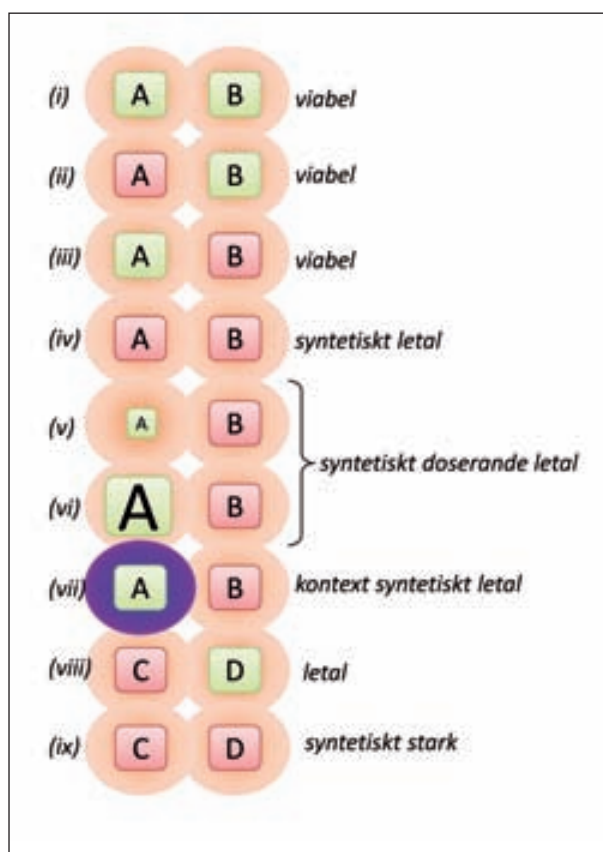
I genetiken beskrivs syntetisk letalitet, fenomenet bakom detta koncept, som relationen mellan två gener där cellen kan överleva med *en* muterad gen (*a* eller *b*), men inte då båda generna (*a+b*) är muterade. På så sätt skulle man till exempel kunna rikta en behandling mot gen *a* om gen *b* är muterad i cellen, men inte i normala celler.

Det här är den enklaste beskrivningen av syntetisk letalitet, men det finns ett flertal varianter, som är mycket relevanta (figur 1).

Denna genetiska metod stannade som ett tankeexperiment tills dess att vi i min grupp var först med att i ett patent publicera en syntetisk letal interaktion mellan enzymet poly(ADP-ribos)-polymeras (PARP) och BRCA-defekta celler, vilket vi senare publicerade i en vetenskaplig tidskrift samtidigt med en annan engelsk forskargrupp^{2,3}. BRCA1- och BRCA2-proteinerna är centrala komponenter i DNA-reparation och är muterade i en liten andel patienter, framför allt vid ärftlig bröst- eller äggstockscancer.

Då BRCA1- eller BRCA2-tumörsuppressorgenerna är muterade skapas genetisk instabilitet som påskyndar genetiska förändringar och möjliggör för cellen att utvecklas. Men för

SYNTEISK LETALITET

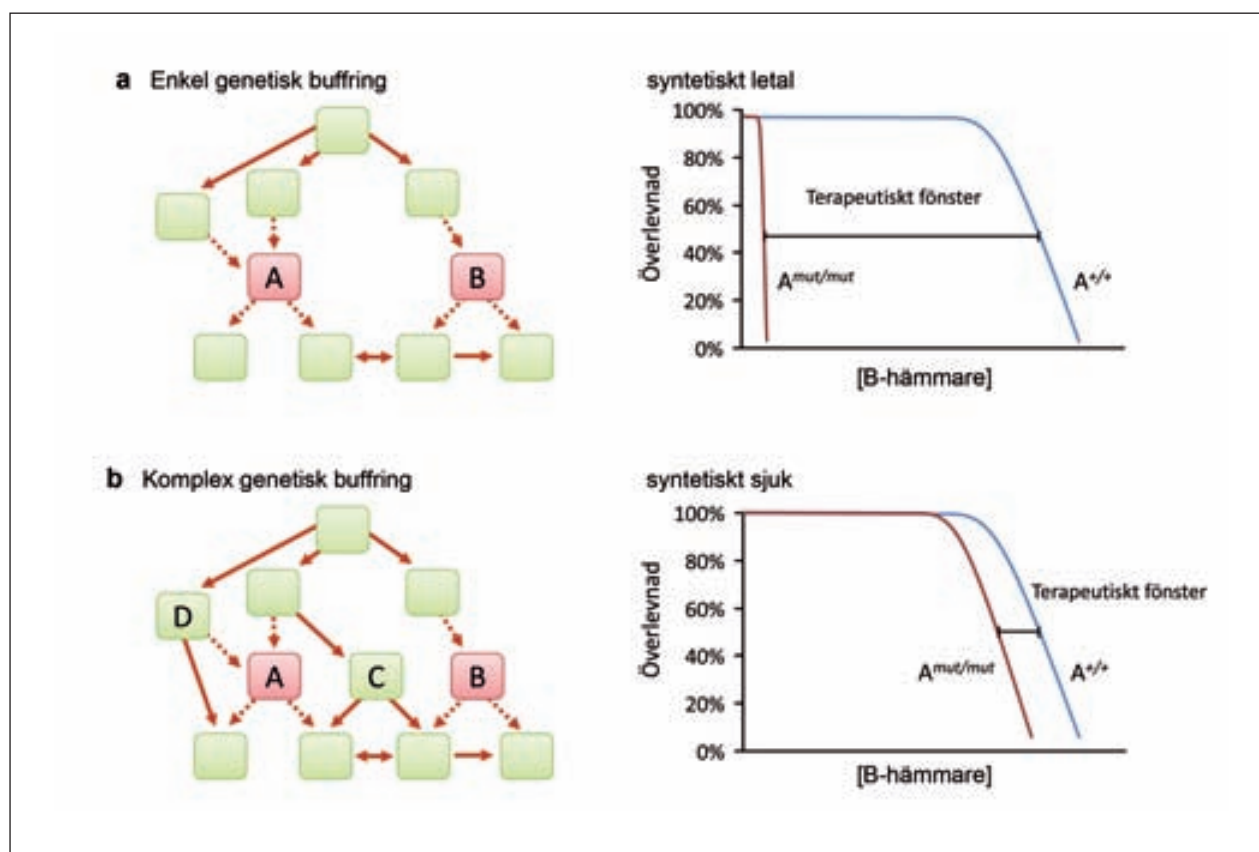


Figur 1. Det syntetisk letala konceptet för att selektivt döda cancerceller. Syntetisk letalitet uppstår när en kombination av två annars icke dödliga mutationer (ii, iii) kombineras för att producera en dödlig fenotyp (iv). Syntetisk letalitet mellan en cancermutation och ett målprotein gör att ett riktat läkemedel selektivt kan döda muterade cancerceller. Ett exempel på detta är PARP-hämmare som selektivt dödar BRCA1- eller BRCA2-muterade celler. Syntetisk letalitet kan också uppstå vid höga doser av ett protein i kombination med en mutation eller ett läkemedel (v, vi). Exempel på detta är t ex en aktiverad KRAS-gen som är dödlig i kombination med STK33-kinaset eller proteiner involverade i mitosen^{7,9}. I mikromiljöer kring tumörer, till exempel vid hypoxi, kan kontextuell syntetisk letalitet uppstå (vii). Ett exempel på detta är att PARP-hämmare behövs för överlevnad i hypoxiska mikromiljöer kring tumör¹⁰. Syntetiskt stark uppstår när en mutation återställer viabiliteten för en annars dödlig mutation (viii, ix). Ett utmärkt exempel på detta är mutationer i cancerceller som gör dem resistent mot behandlingar.

att cancercellerna ska överleva krävs att DNA:t behålls någorlunda intakt. PARP fyller här en viktig funktion för att se till att BRCA-muterade celler överlever trots den höga nivån av DNA-skador. När PARP trycks ned av PARP-hämmare fylls BRCA-defekta celler med DNA-skador som leder till celledöd.

Normala celler, som har ett funktionellt BRCA och betydligt lägre nivåer av DNA-skador, påverkas marginellt.

PARP-hämmare skiljer sig från de målriktade behandlingarna mot tillväxt genom att de dödar cancerceller genom DNA-skador. Skillnaden mellan PARP-hämmare och vanliga cytostatika, som introducerar DNA-skador, är att de dödliga DNA-skadorna endast uppkommer i cancercellerna, vil-



Figur 2. Omfattande genetisk buffring försvårar att hitta syntetisk letalitet. Ett genetiskt nätverk behöver upprätthålla kontakt för att en cell ska överleva. I ett nätverk (a) där A är muterad kan B kompensera och behålla kontakterna i nätverket. I detta fall buffrar B för A defekten. En hämmare riktad mot B ger syntetisk letalitet och slår helt ut nätverket och dödar selektivt de A-muterade cellerna utan att skada vanliga celler. Detta ger ett stort terapeutiskt fönster. I ett nätverk (b) buffrar B, C och D för att främja överlevnad i avsaknad av A. Hämmning av B resulterar i en syntetisk sjuk cell som har något sämre fitness än en vanlig cell. Det terapeutiska fönstret blir då dåligt eftersom C och D buffrar för att cellen ska överleva. Eftersom genetiska nätverk ofta är komplexa är detta den vanligaste situationen.

ket ger milda biverkningar. En fördel med detta koncept jämfört med att hämma cancertillväxt är att direkt dödande DNA-skador bildas. Förväntningarna är att vi med detta koncept helt kan döda av cancer och förhoppningsvis även bota patienten.

Eftersom alla cancerceller har ett flertal mutationer gäller det att hitta den syntetiskt letala partnern som kan hämmas för att därefter selektivt döda cancercellerna utan att påverka vanliga celler. Tanken är att vi på detta sätt kan ta fram skräddarsydda behandlingar. Det är således ett ganska enkelt koncept och torde vara applicerbart på alla cancerformer.

GENETISK BUFFRING

Tyvärr är genetiska nätverk inte uppbyggda så enkelt som vi skulle vilja, utan det finns i allmänhet flera parallella och alternativa nätverk. Dessutom finns det alternativa proteiner som kan utföra en biokemisk process, om än inte fullt så effektivt som det protein man normalt förknippar med processen. Detta kallas för genetisk buffring (figur 2).

Syntetiskt letala interaktioner kan finnas mellan många olika gener i cancerceller. Vilka typer av genetiska interaktioner kommer då att vara mest effektiva för att behandla

cancer? Redan nu känner vi till omfattande genetisk buffring inom tillväxtsignalering via kinaser, så jag ser det inte som särskilt troligt att syntetisk letalitet kommer att skörda stora framgångar inom detta område.

Låt oss komma ihåg att nuvarande cancerbehandlingar togs fram utifrån förmågan att döda cancer hos en substans, utan att man kände till mekanismen. Därefter visade det sig att flertalet hade samma verkningsmekanism, det vill säga att inducera DNA-skador. När flera oberoende studier identifierar DNA-skadande ämnen som effektiva mot cancer torde detta mål vara ett av de mest effektiva sätten att döda cancerceller.

Numera vet vi också att cancerceller har högre nivå av DNA-skador än normala celler och att dessa också spelar en central roll i att aktivera p53-medierad senescens, som förhindrar preneoplastiska lesioner att växa ut^{4,5}.

Förutom höga nivåer av DNA-skador har många cancerceller också försämrade DNA-reparation, vilket genererar genetisk instabilitet som påskyndar de genetiska förändringarna som krävs för att utveckla cancer⁶. Med förhöjda DNA-skadenivåer och förslorad(e) DNA-reparationsväg(ar) blir cancerceller beroende av övriga reparationsvägar för att överleva.

”Det gäller att hitta den syntetiskt letala partnern som kan hämmas för att därefter selektivt döda cancercellerna utan att påverka vanliga celler.”

Jag tror att vi kommer att kunna använda det syntetiskt letala konceptet framförallt i DNA-reparationsområdet. Det var nog ingen slump att det första lyckade exemplet på syntetisk letalitet var ett där DNA-skador inducerades i cancerceller. Enligt min mening är det bara ytterligare en indikation på att även framtidens cancerbehandlingar kommer att ha sin grund i DNA-skador.

FLYTTAR TILL SCILIFELAB

Hur går vi då tillväga? I min grupp, som nu lämnar Oxford och flyttar till Science for Life Laboratory (SciLifeLab) på Karolinska institutet, identifierar vi syntetiskt letala interaktioner och bygger upp nätverk mellan de gener som verkar inom DNA-skadeområdet. Vi har nu på SciLifeLab satt upp en facilitet för robotiserade siRNA-screeningar som gör detta möjligt.

Flera mycket spännande målproteiner har identifierats som vi tror kommer att få större genombrott och ha ett bredare användningsområde än de PARP-hämmare vi arbetat med tidigare.

Med en stor akademisk satsning på läkemedelskemi har vi nu tagit fram ett flertal potenta hämmare till flera av våra målprotein som vi nu utvärderar i olika cell- och djurmodeller. Nästa stora steg är att testa dessa i tidiga kliniska prövningar.

I Sverige har vi en lång tradition av innovativa kliniska fas I-prövningar, ledda av svenska läkare. Under det senaste decenniet har dessa tidiga studier till stor del flyttat till USA och andra europeiska länder.

Vi vill att nya cancerbehandlingar ska kunna utvecklas i Sverige och söker därför samverkan och samarbete med forskningsintresserade cancerläkare i hela Sverige. Tillsammans kan vi utveckla framtidens cancerbehandlingar.

REFERENSER

1. Hartwell, L.H., Szankasi, P., Roberts, C.J., Murray, A.W. and Friend, S.H. (1997) Integrating genetic approaches into the discovery of anticancer drugs. *Science*, 278, 1064-1068.
2. Farmer, H., McCabe, N., Lord, C.J., Tutt, A.N., Johnson, D.A., Richardson, T.B., Santarosa, M., Dillon, K.J., Hickson, I., Knights, C. et al. (2005) Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy. *Nature*, 434, 917-921.
3. Bryant, H.E., Schultz, N., Thomas, H.D., Parker, K.M., Flower, D., Lopez, E., Kyle, S., Meuth, M., Curtin, N.J. and Helleday, T. (2005) Specific killing of BRCA2-deficient tumours with inhibitors of poly(ADP-ribose)polymerase. *Nature*, 434, 913-917.
4. Bartkova, J., Rezaei, N., Liontos, M., Karakaidos, P., Kletsas, D., Isaeva, N., Vassiliou, L.V., Kolettas, E., Niforou, K., Zoumpourlis, V.C. et al. (2006) Oncogene-induced senescence is part of the tumorigenesis barrier imposed by DNA damage checkpoints. *Nature*, 444, 633-637.
5. Di Micco, R., Fumagalli, M., Cicalese, A., Piccinin, S., Gasparini, P., Luise, C., Schurra, C., Garre, M., Nuciforo, P.G., Bensimon, A. et al. (2006) Oncogene-induced senescence is a DNA damage response triggered by DNA hyper-replication. *Nature*, 444, 638-642.
6. Lengauer, C., Kinzler, K.W. and Vogelstein, B. (1998) Genetic instabilities in human cancers. *Nature*, 396, 643-649.
7. Scholl, C., Frohling, S., Dunn, I.F., Schinzel, A.C., Barbie, D.A., Kim, S.Y., Silver, S.J., Tamayo, P., Wadlow, R.C., Ramaswamy, S. et al. (2009) Synthetic lethal interaction between oncogenic KRAS dependency and STK33 suppression in human cancer cells. *Cell*, 137, 821-834.
8. Luo, J., Emanuele, M.J., Li, D., Creighton, C.J., Schlabach, M.R., Westbrook, T.F., Wong, K.K. and Elledge, S.J. (2009) A genome-wide RNAi screen identifies multiple synthetic lethal interactions with the Ras oncogene. *Cell*, 137, 835-848.
9. Barbie, D.A., Tamayo, P., Boehm, J.S., Kim, S.Y., Moody, S.E., Dunn, I.F., Schinzel, A.C., Sandy, P., Meylan, E., Scholl, C. et al. (2009) Systematic RNA interference reveals that oncogenic KRAS-driven cancers require TBK1. *Nature*, 462, 108-112.
10. Chan, N., Pires, I.M., Bencokova, Z., Coackley, C., Luoto, K.R., Bhogal, N., Lakshman, M., Gottipati, P., Oliver, F.J., Helleday, T. et al. (2010) Contextual synthetic lethality of cancer cell kill based on the tumor microenvironment. *Cancer Res*, 70, 8045-8054.

THOMAS HELLEDAY, PROFESSOR, CANCERTERAPI, GRAY INSTITUTE FOR RADIATION ONCOLOGY & BIOLOGY, UNIVERSITY OF OXFORD, STORBRITANNIENPROFESSOR, MOLEKYLÄRGENETIK, INSTITUTIONEN FÖR GENETIK, MIKROBIOLOGI OCH TOXIKOLOGI, STOCKHOLMS UNIVERSITET HELLEDAY@GMT.SU.SE



Nästan fördubblad median PFS^{1,2}



Kaukasiska patienter behandlade med Tarceva vid EGFR MUT+ NSCLC har nästan dubbelt så lång median progressionsfri överlevnad jämfört med första linjens kemoterapi.^{1,2}

Tarceva®
erlotinib

Referenser: 1. Rosell R, Gervais R, Vergnenegre A, et al. Erlotinib versus chemotherapy (CT) in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (p) with epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations: interim results of the European Tarceva versus chemotherapy (EORTAC) phase III randomized trial. J Clin Oncol. 2011;29:Abstract 7503. 2. Tarceva® (erlotinib) produktresumé (2011-08-24).

Tarceva® (Erlotinib) EGFR-tyrosinkinashämmare

Indikationer – *icke-småcellig lungcancer:* Tarceva är indicerat som första linjens behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) med EGFR-aktiverande mutationer. Tarceva är också indicerat som underhållsbehandling i monoterapi hos patienter med lokalt avancerad eller metastaserad NSCLC vilka uppvisar stabil sjukdom efter 4 cykler standard, platinumbaserad första linjens kemoterapi. Tarceva är också indicerat för behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserad NSCLC som har sviktat på minst en tidigare kemoterapibehandling. När Tarceva förskrivs bör hänsyn tas till faktorer som är förknippade med förlängd överlevnad. Någon överlevnadsfördel eller andra kliniskt relevanta effekter av behandlingen har inte påvisats hos patienter med EGFR-negativa tumörer. Test för EGFR-mutation bör genomföras innan behandling med Tarceva påbörjas hos patienter med avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer som inte tidigare behandlats med kemoterapi.

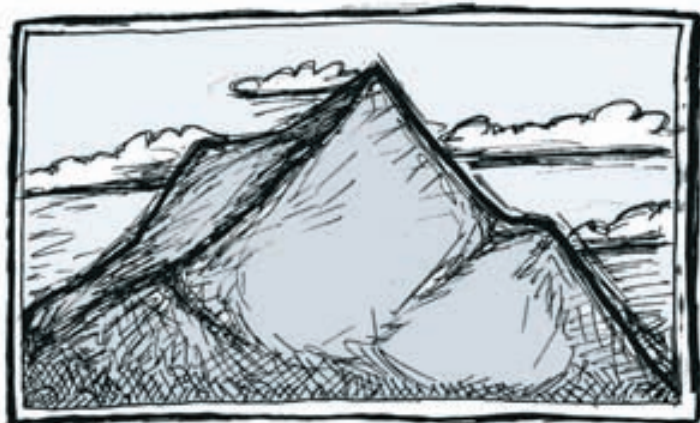
Pancrascancer: Tarceva i kombination med gemcitabin är indicerat för behandling av patienter med metastaserad pancrascancer. När Tarceva förskrivs bör hänsyn tas till faktorer som är förknippade med förlängd överlevnad.

Varningar och försiktighet: Beakta risken för dehydrering vid långvariga diarréer och kräkningar. Rökning och samtidig behandling med potenta inducerare/hämmare av CYP3A4 kan påverka upptaget och metabolismen av Tarceva och skall därför undvikas. Patienter som plötsligt utvecklar lungsymtom såsom andnöd, hosta och feber, ska avbryta behandling med Tarceva under diagnostisk utredning. Tarceva ska användas med försiktighet hos patienter med tidigare keratit. Tarcevabehandling ska avbrytas permanent hos patienter som utvecklar gastrointestinal perforation. **Beredningsformer och styrka:** Filmdragerade tabletter 25, 100 och 150 mg. Produktresumé uppdaterad 24 augusti 2011 (L01XE03, R_x, F). **För priser och mer information:** www.fass.se.

Roche AB: 08-726 12 00. www.tarceva.se



We Innovate Healthcare



KICKI WALLER ÅRE SYMPOSIET 2011

Årets Kicki Waller-möte i Åre tog bland annat upp frågan varför antalet bröstbevarande ingrepp minskar. Vidare diskuterades axillutrymning och genetiska riskmodeller. En annorlunda och värdefull presentation hölls av Ann Sköld Nilsson, bröstcancerpatient som berättade hur hon upplevt sitt möte med läkare och sjuksköterskor inom onkologivården. Läs hennes bok!, uppmanar överläkare **Elisabet Lidbrink**, Radiumhemmet, Karolinska universitetssjukhuset, Solna, som här refererar ett axplock bland presentationerna.

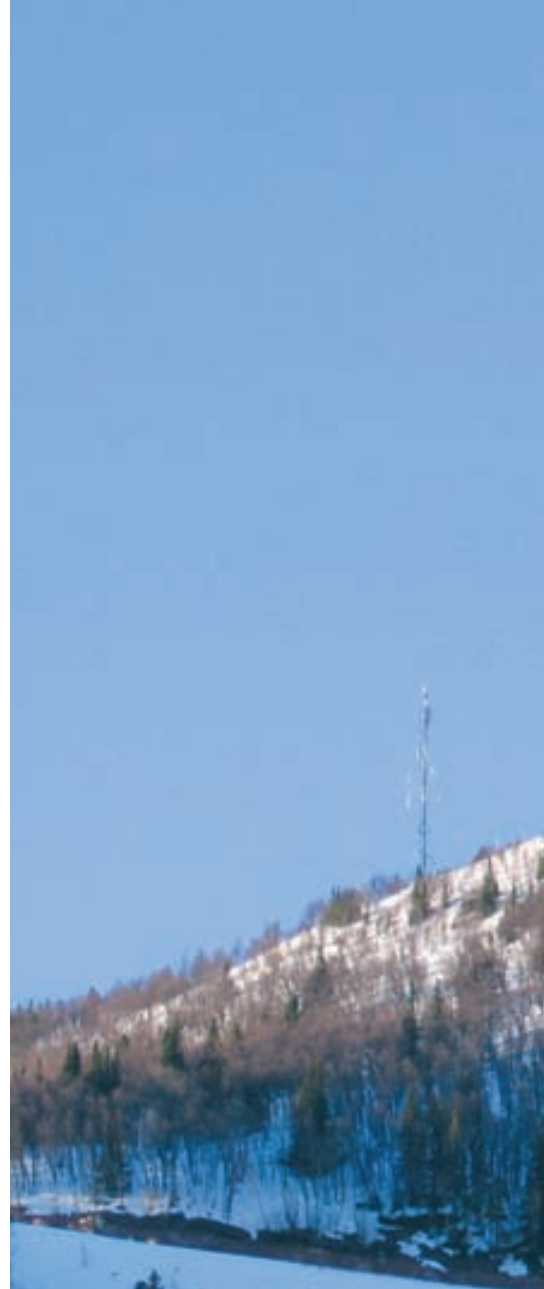
Det årliga mötet till minne av Kicki Waller som avled bara 38 gammal i bröstcancer hölls i år för nittonde gången, som alltid i Åre, orten som hennes släkt kommer från. Efter Kicki Wallers död skapades en fond för bröstcancerforskning för just detta ändamål.

Till mötet samlas bröstkirurger och onkologer från hela Sverige för att diskutera, lyssna på föredrag, jämföra siffror

från olika regioner och lyssna på inslag från patienter. Fonden får ett lojalt stöd från olika håll: Bröstcancerföreningen, Åre döttrar, Holiday Club, Hotell Grannen, Timmerstugan, Familjen Dahlbo och Karin Flory.

BRÖSTBEVARANDE INGREPP

Överläkare **Lars Löfgren**, kirurgiska kliniken, Capio St Görans sjukhus, Stockholm, inledde med en provokativ



KICKI WALLER-MÖTET 2011

Bröstbevarande ingrepp, axillutrymning och genetiska riskmodeller



Himlen var klarblå över Mörvikshummeln i Åre

rubrik: "Varför minskar antalet bröstbevarande ingrepp?"

De gällande kirurgiska riktlinjerna är att unifokala tumörer som är mindre än 3–4 centimeter och har kliniskt fri axilla ska erbjudas bröstbevarande kirurgi och

sentinel node. Tidigare riktlinje har varit att 60–70 procent bör opereras med bröstbevarande kirurgi men ingen tycks veta var den siffran egentligen kommer från.

Under åren 1994–2006 opererades 70 procent med bröstbevarande kirurgi på St Görans sjukhus, den siffran sjönk till 60 procent år 2009. Antalet bröstbevarande operationer varierar starkt från ställe till ställe.

Lars Löfgren ställde frågan varför antalet bröstbevarande ingrepp minskar.

Tänkbara förklaringar till att bröstbevarande kirurgi har minskat kan vara en eller fler av följande:

- **Lobulär cancer** ökar i västvärden från 10 till 16 procent. Orsaken till detta kan vara bättre patologi, och att kvinnor tar mer hormonsättningsmedel.
- **Bättre bilddiagnostik.** Multifokalitet, bättre bilddiagnostik, MR kan leda till mastektomi. Använder man



Den norska cancerforskaren Therese Sörli pratade om molekylära subtyper av bröstcancer.

magnetrontgen ökar frekvensen mastektomi med nio procent.

- **Tumörstorlek.** Ligger i Sverige på median 17 till 18 millimeter. Vid en analys av utvecklingen i Stockholm och Gotlandsregionen över perioden 1977–2006 ser man att andelen små, tidigt upptäckta tumörer ökar. Storleken på de tumörer vi opererar förklarar därmed inte varför andelen mastektomier ökar.
- **Storsnitt.** Mer DCIS (duktal cancer in situ) upptäcks. Detta ökar sannolikheten för rekommendation om mastektomi
- **Direktrekonstruktion.** I och med att direktrekonstruktion kan erbjudas kan man tänka sig att mastektomierna ökar, men en närmare granskning av data i den nationella registerplattformen INCA ger inget stöd för att så är fallet. Primära bröstrekonstruktioner vid mastektomi utgör dock bara 3,5 procent av bröstoperationerna 2009 enligt INCA. Karolinska som

gör överlägset flest direktrekonstruktioner gör dock ändå 61 procent bröstbevarande ingrepp.

- **Ärftlig bröstcancer.** Mer data behövs om att mastektomi är vettigt vid ärftlig bröstcancer.
- **Axillbesparande åtgärder.** Kirurgiskt fokus har varit på axillbesparande åtgärder. Själva bröstkirurgin kan därför ha kommit i skymundan.
- **Äldre patienter.** Ju äldre en kvinna är desto vanligare är det troligen att kvinnan erbjuds mastektomi.
- **Vågar inte lita på referensstudier.** Kan det spela en roll att vi tidigare hade bröstbevarande kirurgi som kvalitetsindikator?

I den livliga diskussionen som följde på Lars Löfgrens föredrag kom det fram att man inte säkert kan säga vad som är orsaken till ökningen. Viss fluktuation kan vara slumpartad. På de orter där kvinnor inte kan få strålbehandling på plats kan man tänka sig att de i större utsträckning skulle välja mastektomi för att slippa åka till en annan stad för behandlingen.

Detta argument stämmer dock inte med erfarenheten från Gotland som har en hög andel bröstbevarande kirurgi. Alla var dock överens om vikten av att bevaka siffrorna och att fördjupa analysen för att förklara trenden mot mastektomi.

”Varje tumör har sitt eget inneboende expressionsmönster och kan liknas vid ett molekylärt porträtt.”

MOLEKYLÄRA SUBTYPER

Det här årets Kicki Wallers Memorial-föreläsning hölls av **Therese Sörli**, forskare från avdelning för genetik, Institutt for kreftforskning, Oslos universitetssykehus HF, Radiumhospitalet

Ämnet för hennes föreläsning var ”Molekylära subtyper av bröstcancer.

Biologisk karakterisering och klinisk betydelse.”

På de mer än tio år som har gått sedan mikroarrayteknologin kom har metoden nästan blivit standard i många laboratorier. Applikationerna förnyas och förbättras och används för många analyser, som genexpression, kopietalsanalyser, miRNA-expression och proteinanalyser. För cancerforskningen har mikroarray- och genexpressionsanalyser inneburit en revolution.

Bröstcancer består av flera undergrupper som skiljer sig avsevärt från varandra avseende molekylära, histopatologiska och kliniska parametrar. Att ställa korrekt diagnos och förutse prognosen för den enskilda patienten och att välja rätt behandling är en stor utmaning. Bröstets anatomi, med två olika typer av epitelceller, har länge varit känt, vilket var Therese Sörli's utgångspunkt när hon började utföra mikroarrayanalyser på bröstcancer.

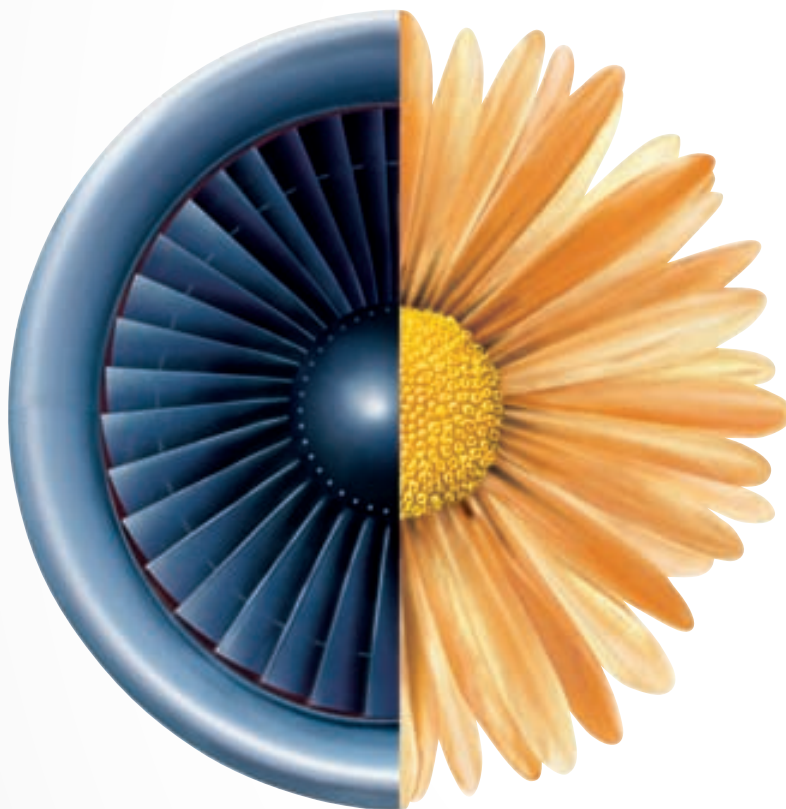
De arrayer de använde bestod av 8 000 gener, de mest uttryckta och kända generna på den tiden. De första proverna var biopsier tagna före och efter neoadjuvant behandling med doxorubicin av lokalt avancerad bröstcancer. De kunde identifiera mindre grupper i kluster som hade ett likartat genexpressionsmönster.

Genom att jämföra med liknande data från cellinjer, kunde de identifiera expressionsmönster som var karakteristiska för till exempel luminal och basal körteltyp och även immunceller, fibroblaster och fettceller. Fynden indikerade att alla dessa celltyper var en del av tumören.

De fann också att prover från samma tumör, tagna med 16 veckors mellanrum, befann sig i samma kluster, detta indikerar att de var mycket lika i sitt expressionsmönster trots många veckor med cytostatikabehandling. Vidare betyder detta att varje tumör har sitt eget inneboende expressionsmönster och att det kan liknas vid ett molekylärt porträtt.

Mot bakgrund av dessa analyser identifierade de fem grupper av brösttumörer som var och en hade sitt karakteristiska genexpressionsmönster. Det mest centrala med sådana genetiska analyser på patientmaterial är att man kan knyta de molekylära fynden till patientens kliniska data.

**EFFEKTIVT MOT SVÅR SMÄRTA
MOTVERKAR OPIOIDINDUCERAD OBSTIPATION**



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® (oxikodon/naloxon) 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®** depottabletter 5 mg/2,5 mg, 10 mg/5 mg, 20 mg/10 mg och 40 mg/20 mg, 28 och 98 st. **R_s, (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 11-01-31. För mer viktig information och pris se www.fass.se. Begränsning av subvention: Begränsas till patienter som redan behandlas med oxikodon och trots pågående laxativ behandling har besvärande förstoppning.

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



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



Hos de fem grupperna fann de att det fanns signifikanta skillnader avseende total överlevnad och tid till återfall. Detta lade grunden för en molekylär klassificering baserad på genexpressionsmönster och andra genomiska data och hopp finns att detta skall leda till förbättring av val av bröstcancerterapi och prognos.

Fortsatta studier av subklasserna har visat att de är olika med hänsyn till mutationer i olika gener och genomisk komplexitet. Studier av större och mer heterogena tumörserier kombinerat med cellexperiment in vivo har indikerat att subklasserna troligen har olika upprinnelse i en differentieringshierarki i bröstcancer, inte olik det som är definierat som normal bröstvävnad.

Immunhistokemiska analyser av många proteiner har identifierat en rad kandidatmarkörer som kan användas till att bestämma subklasser med en enklare och mer tillgänglig metod. Man har dock ännu inte kommit fram till ett konsensus om en sådan klassificering.

Andra metoder för klassificering är också under utveckling. Ett exempel är PAM50, en RT-PCR-baserad metod som är patenterad i USA och som klassificerar och riskstratifierar bröstcancertumörer baserat på expression av ett femtiotal gener.

Stratifiering av bröstcancer kan ha stor terapeutisk betydelse. Som exempel kan nämnas att DNA-reparationen är störd i basal-like-tumörer på samma sätt som i tumörer som är BRCA I- och II-muterade. Hämmare av enzymet PARP (som är involverat i DNA-reparation) är effektiva i behandling av båda dessa tumörtyper.

Kombinationsterapier med PARP-hämmare och gemcitabin och cisplatin kan vara effektiva i behandling av dessa tumörer genom att förhindra DNA-reparation och inducera apoptos. Man har nyligen identifierat en specifik amplifikation på kromosom 8p12 i luminal B-typ av bröstcancer. Denna innehåller ett onkogen som nedreglerar östrogensignaleringen. Detta kan vara en förklaring till den låga responsen på hormonbehandling som man ibland ser på hormonreceptorpositiv luminal B-bröstcancer.

Molekylär stratifiering av bröstcancer kan bidra till att identifiera specifika ändringar i subklasserna som annars kan

vara maskerade av heterogeniteten man ser i större material och detta kan förhoppningsfullt bidra till upptäckt av nya riktade behandlingsmetoder.

EN HELT ANNAN VERKLIGHET

En annorlunda och värdefull presentation hölls av Ann Sköld Nilsson, bröst-

"Molekylär stratifiering av bröstcancer kan bidra till att identifiera specifika ändringar i subklasserna som annars kan vara maskerade av heterogeniteten man ser i större material."

cancerpatient som skrivit en bok med berättelsen om sin bröstcancer, "Bröstcancerboken – från besked till färdig behandling".

Hon citerade bland annat dialoger med läkare och sjuksköterskor, ord och meningar som skapade stark stress hos henne i onödan. Som sjukvårdspersonal är man oftast inte medveten om vilken oro man kan förorsaka med enstaka ord. Här följer några exempel som för Ann Sköld Nilsson var oerhört ångestskapande.

- Det här skall *nog* gå bra. (läkare)
- Det här ser ut som en *inflammatorisk* bröstcancer. (sjuksköterska på röntgen)
- Oj då! Då har du den *värsta* sortens bröstcancer. (medpatient)

Av sin vårdtid, som innefattade kirurgi och medicinsk onkologi och strålterapi, drog hon slutsatsen att det handlar om en helt annan verklighet – både terminologi och miljö. Det är alltför ofta olika läkare och ständigt nya sjuksköterskor. Hon fick besöka 22 olika avdelningar och väntrum och var för det mesta oförberedd på vad som väntade henne. Det var inte alltid så gästvänligt och ofta ensamt.

Anns råd till andra patienter i liknande situation var:

- Sök inte på nätet!
- Prata med en kurator!
- Upprätthåll ditt normala liv!

Mitt råd till den som arbetar med bröstcancer är att läsa boken!

KVAST-DOKUMENT 2011

Dorthe Grabau, patolog från universitetssjukhuset i Lund redogjorde för vad som är nytt i det uppdaterade KVASt-dokumentet (Kvalitets- och standardiseringskommittén).

Betydelsen av sentinel nodekörtlarnas patologi för den terapi man erbjuder bröstcancerpatienten har inte varit helt klar och olika riktlinjer gäller i olika delar av Sverige. Det gäller framförallt tolkningen av isolerade tumörceller (ITC) och mikrometastaser. Dorthe Grabau ingår i en grupp patologer som uppdaterat Kvastdokumentet till 2011. Dokumentet har under våren 2011 varit ute på remiss till Svenska bröstcancerföreningen, BRO, alla patologiavdelningar, Svensk onkologisk förening och Svensk bröstkirurgisk förening.

Gruppen eftersträvar en säker morfologisk diagnos som underlag för terapibeslut. De vill ha en standardisering av remisser och patologsvar. De vill ha en kvalitetssäkring av bedömning av prognostiska, prediktiva parametrar och av biomarkörtester. De avdelningar som gör biomarköranalyser skall ha intern kvalitetskontroll och dessutom delta i externa kvalitetskontroller. Ett PAD-svar skall innehålla svar på följande parametrar: östrogenreceptor i procent och intensitet, progesteronreceptor i procent och intensitet, HER2-proteinanalys (Fish eller Cish om immunhistokemisk färgning HER2 grad 2 eller 3+), KI67-index i procent, histologisk grad och förekomst av kärlinväxt.

Det föreligger stor diskrepans mellan olika laboratorier avseende samtliga analyser. Som exempel beskrev Dorthe Grabau problemen kring Ki-67-analyserna. Värdet på Ki-67 ifrågasätts sällan av klinikern. Värdet har dock stor betydelse för vilken behandling man skall rekommendera patienten varför det är viktigt att det är korrekt.

KI 67 analysen skall gå till på följande sätt: Bedömningen skall utföras på invasiv cancer i hot spot. Vid tvekan

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 utvecklingen av cancerbehandling, ett "Center of Excellence"

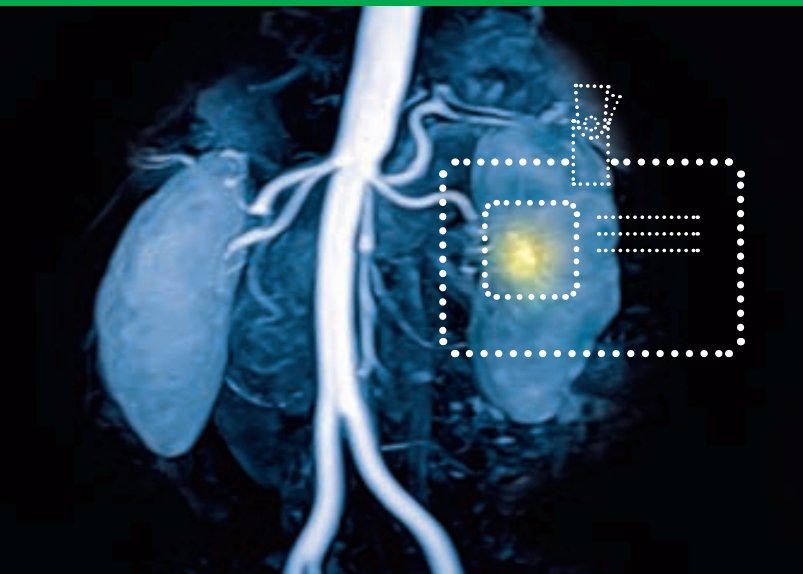


Vårt fokus är att översätta potentialen i våra läkemedel till bästa nytta för dem som behöver det.

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.



AROMASIN®
exemestan tabletter

SUTENT®
sunitinibmalat

TORISEL™
(temsirolimus) injection

CAMPTO®
irinotecan



Aromasin® (exemestan) 25 mg tablett. Indikation: Aromasin är indicerat för adjuvant behandling av postmenopausala kvinnor med tidig östrogenreceptorpositiv bröstcancer efter 2-3 års initial adjuvant tamoxifenbehandling. Aromasin är indicerat för behandling av avancerad bröstcancer hos kvinnor i naturligt eller inducerat postmenopausalt tillstånd med sjukdomsprogress efter anti-östrogen behandling. Effekt har ej visats hos patienter med negativ status beträffande östrogenreceptorer. Förpackningar: Tablett 25 mg, 30 respektive 100 tabletter; Pris: 30 styck blister, 1324,50 kr; 100 styck blister, 3994,50 kr Datum för översyn av produktresumén var 2008-12-10. För mer information se www.fass.se; <http://www.fass.se>.

Sutent® (sunitinibmalat). Rx. Ingår i läkemedelsförmåner. Metastaserad njurcellscancer (mRCC): "SUTENT är indicerat för behandling av avancerad och/eller metastaserad njurcellscancer (mRCC)". Gastrointestinal stromacellstumör (GIST): "SUTENT är indicerat för behandling av ej resektabel och/eller metastaserad malign gastrointestinal stromacellstumör (GIST) efter terapivikt med imatinibmesylat på grund av resistens eller intolerans". Neuroendokrina tumörer i pankreas (pNET) SUTENT är indicerat för behandling av inoperabla eller metastaserade, väl differentierade, progredierande, neuroendokrina tumörer i pankreas hos vuxna. Erfarenheten från SUTENT som första linjens behandling vid pNET är begränsad. Förpackningar: 12,5 mg kapslar 30 st/blister 28 st, 25 mg kapslar 30 st/blister 28 st, 50 mg kapslar 30 st/blister 28 st. För mer information se www.fass.se. Februari 2011.

Torisel® (temsirolimus) L01XE09EF, Rx-läkemedel utanför subventionssystemet, Koncentrat och spädningsvätska till infusionsvätska, lösning 25 mg/ml Indikation: Torisel är indicerat som första linjens behandling av patienter med avancerad njurcancer (RCC) som har minst tre av sex prognostiska riskfaktorer. Torisel är indicerat för behandling av vuxna patienter vid återfall och/eller refraktärt mantelcellslymfom. Varningar och försiktighet: Incidensen och svårhetsgraden av biverkningar är dosberoende. Patienter som får en startdos på 175 mg i veckan vid behandling av mantelcellslymfom (MCL) måste observeras noga för att beslut om dosminskningar/uppskjutande av dosen skall kunna tas. Dosering: Torisel måste administreras under överinseende av läkare med erfarenhet av användning av cancerläkemedel. Injektionsflaskan med Torisel koncentrat skall först spädas med 1,8 ml spädningsvätska uppdragen ur den levererade injektionsflaskan för att uppnå temsirolimus koncentrationen 10 mg/ml. Dra upp den erforderliga mängden av blandningen temsirolimus-spädningsvätska (10 mg/ml) och injicera sedan snabbt i natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) injektionsvätska, lösning. För instruktioner om beredning och för att säkerställa korrekt dosering, se avsnitt Hantering, hållbarhet och förvaring. Senaste översyn av produktresumén: 2011-03-03 För senaste version av produktresumé: www.fass.se.

Campto® (irinotecan-hydroklorid-trihydrat) Rx: Campto 20 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning. Indikation: Campto är indicerat för behandling av patienter med avancerad kolorektal cancer: I kombination med 5-fluorouracil (5-FU) och folinsyra till patienter utan tidigare kemoterapi för avancerad sjukdom. Som monoterapi till patienter som har sviktat på etablerad 5-fluorouracilbaserad behandlingsregim. Campto i kombination med cetuximab är indicerat för behandling av patienter med metastaserande kolorektalcancer efter svikt av irinotekanninnehållande cytostatikabehandling om tumören uttrycker epidermal tillväxtfaktor (EGFR). Campto i kombination med 5-fluorouracil (5-FU), folinsyra och bevacizumab är indicerat som första-linjebehandling av patienter med metastaserande kolorektalcancer. Campto ingår i läkemedelsförmånen. Förpackningar: Koncentrat till infusionsvätska finns i 2ml respektive 5 ml. Pris: 2 ml; 837,50 SEK, 5 ml; 2005,50 SEK. Datum för senaste översynen av produktresumén var 2007-03-16. För mer information se www.fass.se.

OTH110401PSE04

om vilka områden som utgörs av invasiv cancer skall immunhistokemisk färgning för myoepiteliala celler göras. I vissa fall kan dubbelfärgning för Ki 67 och cytokeratin göras för att underlätta bedömningen.

Bedömningen skall utföras med fyrtio gångers förstoring. Index skall räknas på 200 celler med 10 celler i taget. Som positiva celler skall man räkna sådana där kärnfärg för DAB (brun) överstiger hematoxylinfärgen (blå).

Index skall anges med så exakt siffra som möjligt – ingen intervallbedömning får förekomma. Brytpunkten för högproliferativ cancer är den procentnivå som särskiljer den tredjedel av tumörerna som har högst proliferation från de två tredjedelar som är lågproliferativa.

Färgmaskinens fabrikat, immunhistokemisk teknik och klon har betydelse för var brytpunkten ligger. Därför är det *nödvärdigt* att avdelningarna undersöker sina egna färgningar på eget material och meddelar klinikerna resultaten. Den synoptiska rapporteringen av patologin till INCA är nytt i det uppdaterade KFAST-dokumentet.

Frågan är om detta är en vinst eller en begränsning. Vinsterna kan bli påtagliga förutsatt att rapporteringen till INCA är av god kvalitet och vältäckande. På grund av resursbrist och bristande vilja finns det dock risk att inrapporteringen blir av låg kvalitet.

För diagnostiken av metastaser i sentinel node är målsättningen att hitta alla metastaser som är större än två millimeter. Negativ sentinal node betyder att det inte finns några cancerceller eller att det finns isolerade tumörceller eller metastaser som är mindre än två millimeter (se faktaruta).

Dorthe Grabau redogjorde för de många problem i tolkning som uppstår på grund av hur man snittar körteln, och riskerna för falska fynd.

AXILLUTRYMNING ELLER INTE

Leif Bergkvist, Centrum för klinisk forskning och kirurgkliniken, Västerås, ställde frågan "Dags att sluta operera axillen?".

Det finns många skäl till att operera axillen. Ett är att det är den viktigaste spridningsvägen för bröstcancer, ett annat att det fortfarande är den viktigaste prognostiska faktorn. Axillstatus ger oss

underlag för beslut om adjuvant behandling. Axilloperation minskar risken för regionalt återfall men det är mer osäkert med förlängning av överlevnad.

Ikke operativa metoder har låg sensitivitet. Det finns nu mer än 50 publicerade uppföljningsstudier med 26 000 patienter om negativ sentinal node (SN) där man avstått från axillutrymning och återfallsrisken är mycket låg, en procent (mellan 0,8–1,1) efter fem år. Återfallsrisken var också låg i de tre randomiserade och nio jämförande icke randomiserade studier som utförts. För de med negativ SN som ändå genomgått axillutrymning var återfallsrisken 0,3 jämfört med 0,4 för de som inte genomgått axillutrymning.

Det finns också en intressant uppföljningsstudie med stora brister, där man avstod från axillutrymning trots positiv SN och återfallsrisken var bara en procent.

I andra mindre studier där man avstått från axillutrymning trots positiv SN var motsvarande siffra 1,7 procent. I den största studien, från Memorial Sloan Kettering Hospital Park, 2007, med liknande upplägg var dock återfallsrisken betydligt högre, 5 procent axillrecidiv efter knappt två år.

Frågan om axillutrymningens betydelse för överlevnad belyses i en metaanalys publicerad i Ann Surg Onc 1999. Man fann där en överlevnadsvinst på 5,4 procent (mellan 2,7–8) för de som genomgått axillutrymning. Patienterna i

studien fick dock systemterapi i mycket liten utsträckning vilket sannolikt påverkat prognosen negativt. I NSABP:s randomiserade studie B32 med åtta års uppföljning ingick 3 989 kvinnor med negativ SN. Hälften genomgick axillutrymning och överlevnaden för dem blev 91,8 procent (mellan 90,4–93,3) jämfört med de som inte genomgått axillutrymning 90,3 procent (mellan 88,8–91,8).

Leif Bergkvists svar på frågan om vi skall sluta operera axillen var nej men hans förslag var att man genomför en randomiserad studie i Sverige.

Leifs förslag till design på en sådan studie är:

- Inklusionskriterier: Stadium T1–2 (3?), kliniskt N0 och M0, men sentinal node skall vara positiv. De patienter som skall exkluderas är de med lokalt avancerad cancer, alla som fått neoadjuvant behandling och alla med multifokal cancer.
- Randomisering skall utföras så att hälften av de ingående patienterna genomgår axillär lymfkörteldissektion (ALND) och hälften inte. Både patienter som opererats med bröstbevarande kirurgi och mastektomi kan ingå i studien. Strålbehandling av bröst tillåten vid bröstbevarande kirurgi
- Om mer än en eller två riskfaktorer föreligger ges kemoterapi. Om HER2-positiv tumör plus en riskfaktor föreligger ges kemoterapi och trastuzumab. Primär utfallsvariabel i studien skall vara överlevnad och sekundär utfallsvariabel skall vara axillrecidiv, sjukdomsfri överlevnad, bröstcancerdöd och armmorbiditet.

Enligt den powerberäkning Leif gjort behövs det 1 300 patienter i vardera gruppen för att upptäcka en minskning av överlevnad från 85 till 83 procent. Om de olika Bröstcancercentren och bröstcancerpatienter i Sverige ställer upp på en sådan studie får visa sig framöver efter, vad jag tror, kommer att bli livliga diskussioner.

GENETISK RISK FÖR BRÖSTCANCER

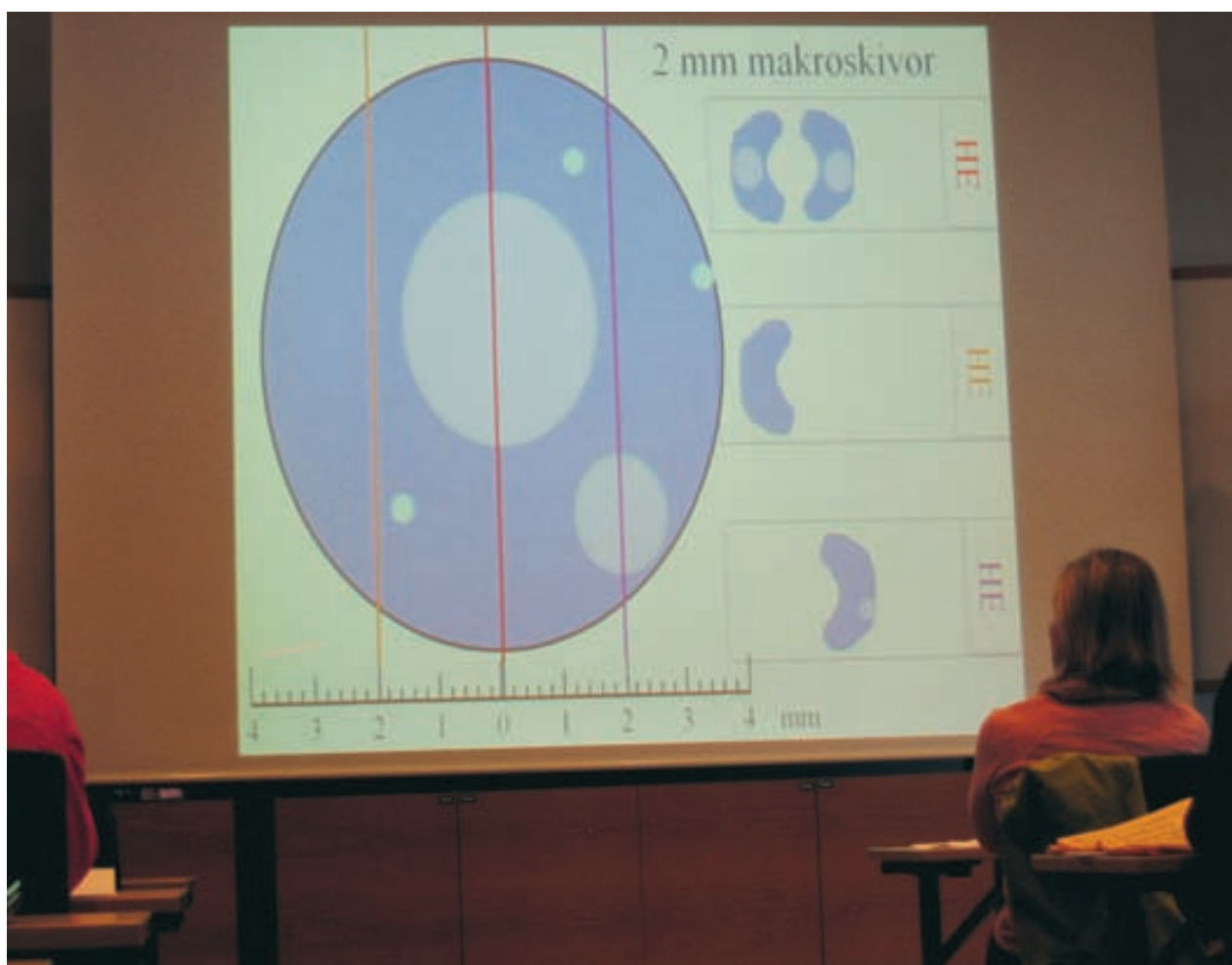
Brita Arwer, Onkologiska kliniken, Karolinska universitetssjukhuset, Solna, introducerade oss i svårigheterna med mätning av risk för bröstcancer beroende på genetiska faktorer. De ärftlighetskunniga onkologerna använder sig nu-

Definition av metastas i sentinal node enligt AJCC UICC

Isolerade tumörceller (ITC) mindre än eller lika med 0,2 millimeter per 200 celler. Klassas som lymfkörtelnegativa.

Mikrometastaser mellan 0,2 och upp till och lika med 2 millimeter per 200 celler. Klassas som lymfkörtelpositiva

Makrometastaser större än 2 millimeter per 200 celler. Klassas som lymfkörtelpositiva



Beroende på hur snittet är lagt kan man helt missa tumörcellerna.

mera av instrumentet BOADICEA (breast ovarian analysis of disease incidence and carrier estimation algorithm).

För att kunna skilja kvinnor med normal bröstcancerrisk från kvinnor med hög risk, för att få en lika bedömning i landet och för att förbättra utvärdering av uppföljning och prevention, behövs riskmodeller.

Tidigare har man på de onkogenetiska mottagningarna använt Claus tabeller för riskbedömning i tillämpliga fall. Det är en enkel och snabb metod men den tar endast hänsyn till bröstcancerfall bland första- och andrageradsläktingar och deras insjuknandeålder. Den tar inte hänsyn till eventuella mutationer i BRCA I och II, förekomst av bilateral bröstcancer och inte till antalet friska släktingar.

Sedan ett par år har man på de onkogenetiska mottagningarna i Sverige börjat använda riskbedömningsmodellen BOADICEA. Med denna modell kan man beräkna risken för att en individ har en mutation i BRCA I eller II och risken för att hon skall insjukna i bröst eller ovarialcancer.

Modellen beaktar fall av kvinnlig, manlig, bilateral bröstcancer och även ovarial, prostata- och pankreascancer. Ett nästan obegränsat släkträd med sjuka och friska individer kan läggas in i modellen med angivande av insjuknandeåldrar, aktuell ålder och ålder vid död. BOADICEA tar även hänsyn till flera faktorer som är av betydelse för bröstcancerrisken, som judisk härkomst och utfall av BRCA-screening.

Inbyggd i modellens beräkningar är också eventualiteten av en ärftlig polygen komponent liksom att risken i olika födelsekohorter varierar. Det finns planer på att uppgradera modellen och inkludera ytterligare faktorer som påverkar BOADICEA:s möjlighet att förutsäga mutationer och insjuknanderisk.

BOADICEA är utvecklat och kalibrerat med hjälp av framförallt engelska bröstcancerfamiljer/ individer (2 785) som har ett annat mutationsspektrum än befolkningen i Sverige varför en utvärdering av svenskt material är påkallad. Med anslag från Cancerfonden pågår nu ett sådant arbete på ärftlighetsmottagningen, Radiumhemmet, och resultaten skall publiceras inom kort.

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



MULTIDISCIPLINÄRA CENTER RÄDDAR LIV PÅ PATIENTER MED KOMPLICERADE SARKOM

Sverige har fått sitt tredje SarkomCentrum på Karolinska universitetssjukhuset i Solna. Genom att samla sarkomvården till multidisciplinära center kan både vård och forskning förbättras. Komplicerade sarkomsjukdomar kan snabbare identifieras och komma under behandling. Det framkom vid ett möte om nya SarkomCentrum som Skandinaviska sarkomgruppen anordnade i Stockholm i slutet av september.

Sedan sommaren 2011 har Sverige tre multidisciplinära center för vård av sarkom. Sådana sarkomcenter finns sedan tidigare i Lund och Göteborg. Det tredje och senaste är SarkomCentrum på Karolinska universitetssjukhuset i Solna. En bärande tanke bakom centrumbildningen är att den ger en snabbare och mer effektiv handläggning av patienter med ovanliga sarkomsjukdomar, vilket ökar överlevnaden. Vårdkedjorna effektiviseras och det blir också enklare att dokumentera data som behövs för att driva forskningen framåt.

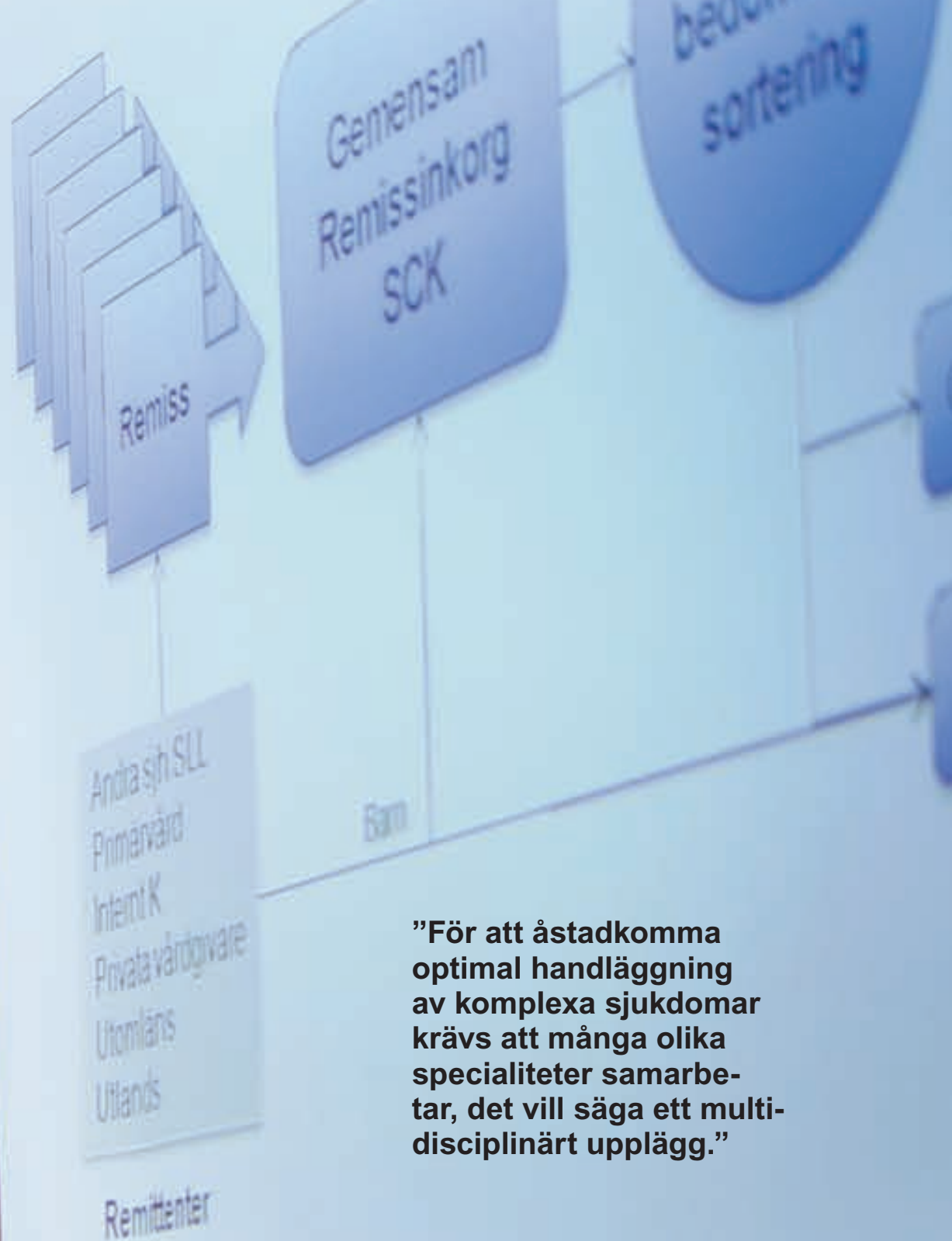
Världshälsoorganisationen WHO har specificerat ett 80-tal olika sjukdomar inom sarkomgruppen; 30 olika skelettsarkom och 50 olika mjukdelssarkom. Sarkomfallen utgör en knapp procent av alla nya cancerpatienter. Årligen får cirka 400 svenskar en sarkomdiagnos – antalet fördelar sig lika mellan män och kvinnor. Långtidsöverlevnaden varierar kraftigt mellan olika former av sarkom.

Skandinaviska Sarkomgruppen, SSG, bildades 1979 med syftet att centralisera vården av sarkom. Sakta har utvecklingen gått i den riktningen. Men fortfarande finns det patienter i landet som inte får ett multidisciplinärt omhändertagande av sarkomexperter.

Längst har centraliseringen nått inom området skelettsarkom. Allt fler buksarkom handläggs också på landets sarkomcenter, medan vården av sarkom inom gynekologin fortfarande är uppsplittrad.

Otte Brosjö är sektionschef på Ortopedkliniken, Karolinska universitetssjukhuset, med ansvar för patienter med tumörsjukdomar. Han är också ordförande i SSG som arrangerade ett möte om nya SarkomCentrum på Karolinska universitetssjukhuset i slutet av september. Han understryker att det är vårdprofessionen som har drivit på utvecklingen för att få en samlad sarkomvård.

– På nya Karolinska satsar vi på temaområden som tema sarkom. Tanken är att skapa en multidisciplinär vårdkedja där resurserna samlas i ett enda vårdflöde kring patienten, säger Kemal Olin, överläkare och projektledare inom nya Karolinska.



"För att åstadkomma optimal handläggning av komplexa sjukdomar krävs att många olika specialiteter samarbetar, det vill säga ett multidisciplinärt upplägg."



– Dokumentation och uppföljning är en nödvändig förutsättning för att förbättra vården. Det är en mycket viktig bas för klinisk forskning och andra studier, säger Otte Brosjö.

FORSKNINGSSATSNING

Forskningen inom sarkomområdet sker i nära samarbete med Karolinska institutet där Bertha Brodin är ansvarig för forskningssatsningarna kring sarkom. Hon anser att det finns flera skäl att forska på området:

- Diagnosen är komplicerad, många patienter har genetiska förändringar med betydelse för behandling och prognos och en stor del av patienterna är unga. Dessutom finns det många sarkomformer där cytostatika inte är någon framgångsrik behandling, säger Bertha Brodin.

Biobanker är en central fråga inom forskningen och det är viktigt att förenkla forskarnas tillgång till biologiska prover.

- Det måste finnas bättre tillgång till färsk vävnad, cellinjer och andra prover för att forskningen inom sarkom ska bli bättre. På Karolinska institutet finns för närvarande 14 forskargrupper inriktade på sarkom, säger Bertha Brodin.

Framtidens sjukvårdsstruktur är särskilt uppmärksammat på Karolinska universitetssjukhuset i Solna eftersom det enorma arbetet att bygga ett nytt sjukhus är i full gång. En förändring är att man överger ett traditionellt klinisktänk.

- På nya Karolinska kommer vi i stället att satsa på temaområden, till exempel tema sarkom. Tanken är att skapa en multidisciplinär vårdkedja där resurserna samlas i ett enda vårdflöde kring patienten, säger Kemal Olin, överläkare och projektledare inom Nya Karolinska Solna.

Till tema sarkom, eller SarkomCentrum, bidrar flera kliniker: ortopederna, bröst- och endokrinkirurgen, onkologen, röntgen, klinisk patologi och cytologi, kvinnokliniken, öron, näs- och halskliniken och Astrid Lindgrens barnsjukhus.

MULTIDISCIPLINÄR KONFERENS

Alla patienter samlas i en enda ”ingång” till SarkomCentrum. Det görs en gemensam remissbedömning och patienterna bedöms vid en multidisciplinär sarkomkonferens.

- Man kan säga att man samtidigt får både en första, andra och tredje bedömning av en komplicerad sarkomsjukdom och hur den ska behandlas. På så sätt kan vi snabbt komma fram till kvalificerade beslut och även snabbt komma igång med behandlingen, säger Kemal Olin.

Det finns flera skäl till att centralisera sarkomsjukvården. Eftersom antalet patienter inom varje diagnos är så litet är det en enkel matematik att läkare och sjuksköterskor på mindre sjukhus sällan träffar sarkompatienter och därmed inte heller får tillfälle att förkovra sig inom diagnostik, behandling, rehabilitering och omvårdnad.

För att åstadkomma optimal handläggning av komplexa sjukdomar krävs att många olika specialiteter samarbetar, det vill säga ett multidisciplinärt upplägg. Även detta talar för att de mindre sjukhusen, som ofta saknar spetskompetens inom smala områden, är mindre lämpliga för en god sarkomsjukvård.

I handläggningen av gynekologiska sarkom och buksarkom har centraliseringen av vården inte nått lika långt som inom ortopediska sarkom.

- Läkarna är inte lika bra på att skicka patienter med buksarkom som patienter med ortopediska sarkom till ett sarkomcenter. Detta trots en klart sämre överlevnad hos patienter som inte behandlas vid ett multidisciplinärt centrum, säger Jan Åhlén, bukkirurg på SarkomCentrum, Karolinska universitetssjukhuset.



– Överlevnaden är klart bättre för GIST-patienter som behandlades med imatinib i tre år, säger Jan Åhlén, bukkirurg på SarkomCentrum, Karolinska universitetssjukhuset.



– Vissa cytostatikabehandlingar kan ges på hemsjukhuset efter att de inletts vid ett sarkomcentrum, säger Christina Linder Stragliotto, onkolog på Radiumhemmet vid Karolinska universitetssjukhuset.

ONKOLOGERNA VIKTIGA

Inte bara kirurgen blir sämre vid mindre sjukhus som sällan möter sarkompatienter. Även den onkologiska handläggningen riskerar en lägre kvalitet.

– Behandling med till exempel högdos metotrexat tillhör sådant man inte bör ge på ett litet landsortssjukhus. Men vissa cytostatikabehandlingar kan ges på hemsjukhuset efter att de inletts vid ett sarkomcenter, säger Christina Linder Stragliotto, onkolog på Radiumhemmet vid Karolinska universitetssjukhuset.

Genom hela vårdflödet, som kan ta upp emot fem till tio år, har patienten en person att vända sig till – kontaktsjuksköterskan. Det finns en kontaktsjuksköterska för skelettsarkompatienter, en på onkologen, en på kirurgen och en på Astrid Lindgrens barnsjukhus.

Dokumentation och uppföljning är en nödvändig förutsättning för att förbättra vården.

– Data samlas i SSG:s centrala register i Lund. Det är en mycket viktig bas för klinisk forskning och andra studier, säger Otte Brosjö.

En negativ konsekvens av decentraliserad sarkomvård är att patienter som inte kommer till ett sarkomcenter blir sämre dokumenterade och får därmed sämre möjligheter att delta i sarkomforskningen. Cancerregistret är helt enkelt inte lika omfattande som sarkomregistret.

Framöver förväntas registertäckningen bli bättre med INCA-portalen, en nationell IT-plattform som drivs av landets onkologiska center.

GIST-OPERATION KRÄVER EXPERT

Av alla buksarkom är de flesta så kallade GIST-tumörer (gastrointestinala stromacellstumörer). Cirka 130 fall inträffar i Sverige per år. Snittåldern för diagnos är cirka 60 år, vilket är lägre än för många andra tumörsjukdomar. Även barn kan få GIST.

– Den yngsta som har opererats på Karolinska var bara sex veckor, säger Jan Åhlén.

De flesta GIST-tumörer växer i magsäcken – sannolikt på grund av att det finns mest muskler där i jämförelse med resten av mag-tarmkanalen.

Ofta ger sjukdomen ospecifika symtom eller blödningar. Därför kan tumörerna bli stora innan patienten märker dem. Patienterna mår bra och kommer till sjukvården för att de själva har upptäckt en knöl.

Den inledande behandlingen är operation och för en del patienter räcker operation om den utförs enligt strikta principer.

– Det ska vara goda marginaler så att tumörerna inte återkommer. Detta har de flesta kirurger som inte är specialiserade på GIST ingen aning om. Tumörerna kan se förrädiskt välavgränsade ut, säger Jan Åhlén.

TYROSINKINASHÄMMARE REVOLUTION

Ibland ges adjuvant läkemedelsbehandling och ibland även neoadjuvant, före operationen. Detta är väl etablerat med vetenskapliga studier.

– Tyrosinkinashämmare som nu har använts i tio år har revolutionerat vården för GIST-patienter. Före användning av



– Biobanker är en central fråga inom forskningen och det är viktigt att förenkla forskarnas tillgång till biologiska prover, säger Bertha Brodin, ansvarig för forskningssatsningarna kring sarkom på Karolinska institutet (Kemal Olin i bakgrunden).

imatinib (Glivec) dog alla patienter med metastaserad sjukdom inom två år. Nio år efter introduktionen av imatinib lever fortfarande nästan hälften av patienterna, säger Jan Åhlén.

Ibland räcker inte patienter i Sverige eller ens Norden för att ge svar på forskarnas frågor. För detta behövs patienter från fler länder. Ett exempel är studien SSG XVIII av GIST med hög risk, det vill säga stora sarkom och tumörer med hög mitosfrekvens (stor andel celler som är i delningsfas). Där ingick tyska sjukhus utöver skandinaviska sarkomcenter.

400 patienter ingick i studien och efter operation randomiserades de till en tilläggsbehandling med imatinib i antingen ett eller tre år. Ett års tilläggsbehandling är standardbehandling i dag.

– Det viktigaste resultatet var att femårsöverlevnaden var tio procentenheter bättre, 92 procent för patienter som fick tre års behandling jämfört med 82 procent för patienter som fick ett års behandling, säger Jan Åhlén.

Efter fem år var 66 procent av patienterna återfallsfria bland dem som fått tre års behandling jämfört med 48 procent för dem som fick ett års behandling med imatinib.

HOPPFULLA DATA VID ÅTERFALL

Under kongressen EMCC, European Multidisciplinary Cancer Congress, i Stockholm i slutet av september månad, presen-

terades ytterligare nya data från studien som pekar på att behandling med imatinib kan återupptas om sjukdomen återkommer. I analysen ingick 46 patienter som hade fått återfall efter att behandling med imatinib tidigare avbrutits efter tre år. 85 procent av patienterna svarade på behandlingen igen.

– Alltså kan behandling återupptas med gott resultat. Läkemedlet är inte ett botemedel, men det håller patienten vid liv i flera år. Mediantiden till progress var tre år efter återupptagen behandling med imatinib, säger Jan Åhlén.

Tendensen har gått mot en allt längre behandling med imatinib. Studier har inletts för att få data om fem års behandling med imatinib är ännu bättre än tre års behandling. Ännu vet man inte den optimala längden på behandlingen.

– En längre behandlingstid ger en mindre tumörbörda, något som kan tala för att det kan vara bättre att behandla direkt med tre år än att återuppta behandlingen vid återfall. Det återstår att ta reda på, säger Christina Linder Stragliotto.

– Det finns också en del data som talar för att det är en fördel med neoadjuvant behandling, men även på det här området behövs mer kunskap. Tyrosinkinashämmare är fortfarande en ny typ av läkemedel och vi har ännu bara tio års erfarenhet. Det återstår mycket att undersöka, säger Jan Åhlén.

STEN ERIK JENSEN, MEDICINJOURNALIST

FOTO: FREDRIK HJERLING



VID RECIDIV eller efter första progression

Ge din patient **TID!**

HORMONAL CARE BY

AstraZeneca 

151 85 Södertälje tel: 08-553 260 00

FASLODEX™ 500_{mg}
fulvestrant

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

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

Ref 1. Di Leo A et al. J Clin Oncol 2010; 28(30):4594-600.

FASLODEX™ (fulvestrant) Rx, EF. Antiöstrogen, 500 mg (2 x 250 mg)/2 x 5 ml injektionsvätska. Indikation: Behandling av postmenopausala kvinnor med östrogenreceptorpositiv lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer vid återfall under eller efter adjuvant antiöstrogenbehandling eller vid sjukdomsprogression under behandling med antiöstrogen. Senaste översyn av Produktresumén 2010-10-26. För övrig information se www.fass.se.

Det behövs fler studier av äggstockscancer

Ovarialcancer, cancer i äggstockarna, tillhör de tumörformer som stadigt har minskat under de senaste decennierna. Från drygt 1 000 nya fall per år under 1970-talet till drygt 700 per år sedan år 2005. Den åldersstandardiserade incidensen har minskat från cirka 25 till 15 nya fall per 100 000 invånare och år. Även den åldersstandardiserade dödligheten har minskat – om än inte lika mycket som incidensen.

Den relativa femårsöverlevnaden är 48 procent. Den låga siffran, jämfört med många andra tumörformer, beror till stor del på att mer än hälften av alla tumörer upptäcks först när de spritt sig i bukhålan och/eller till andra organ. Och diagnos i ett avancerat stadium innebär en avsevärt sämre prognos.

Dessutom är tillgången till nya läkemedel begränsad, enligt professor Bradley Monk, professor vid Creighton University School of Medicine vid St. Joseph's Hospital, Phoenix Arizona, USA. Så saknas till exempel målriktade läkemedel mot tumörer i äggstockarna – till skillnad från andra typer av vanliga solida tumörer, påpekade han.

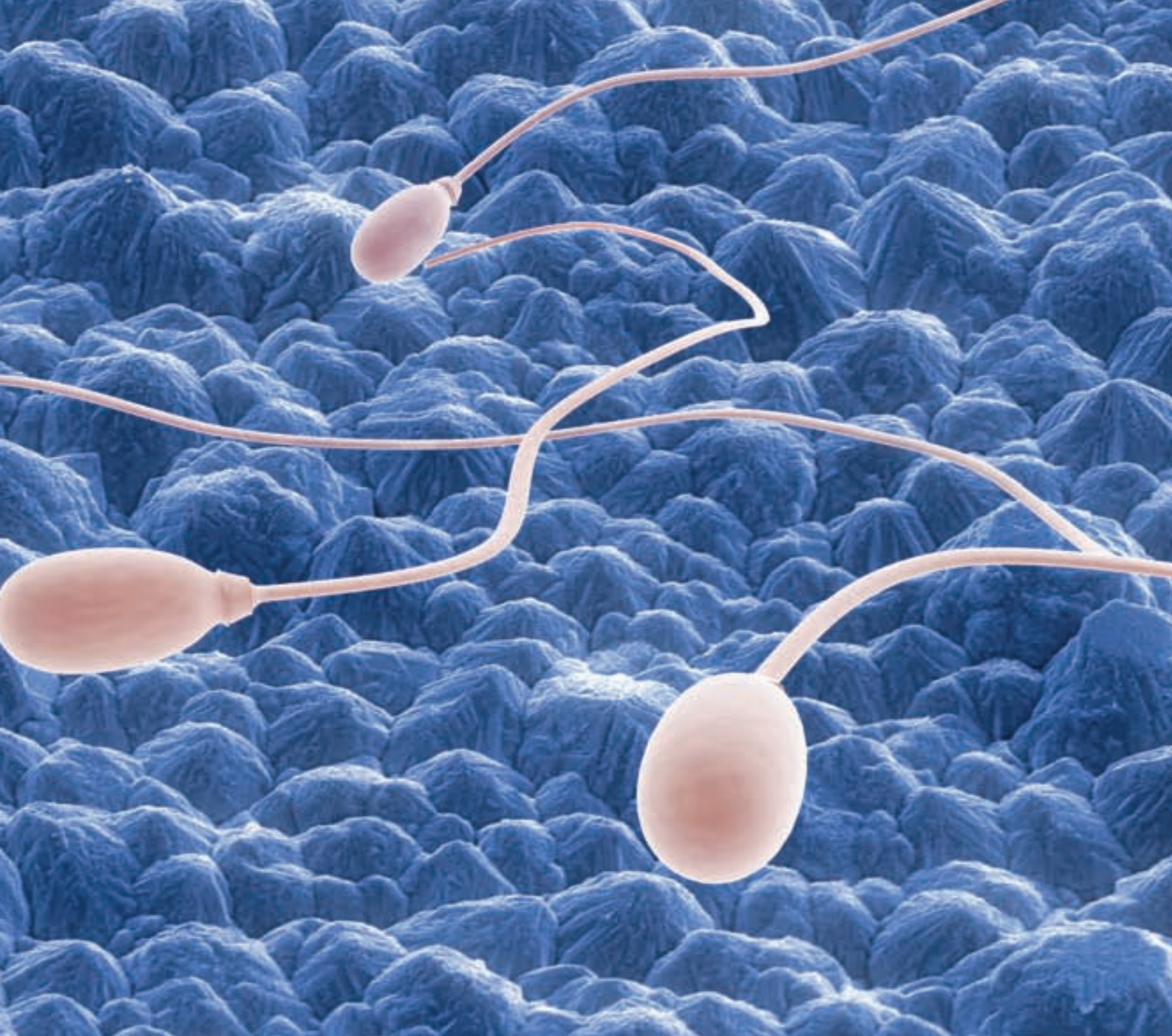
– Och när det gäller återfall i äggstockscancer finns inte heller mer än ett fåtal studier med positivt utfall under senare år. Trabektedin (Yondelis) är ett av få nya läkemedel, säger han.

I Sverige är trabektedin godkänt för behandling av återfall i platinumkänslig äggstockscancer i kombination med PLD (pegylerat liposomalt doxorubicin, Caelyx). PLD har indikationen framskriden äggstockscancer som sviktat på en tidigare given platinumbaserad kemoterapi.

Progressionsfri överlevnad anses allmänt vara en acceptabel faktor att studera när det gäller andra linjens behandling (återfall) av äggstockscancer. Men Bradley Monk underströk på symposiet, som arrangerades av Swedish Orphan Biovitrum, att en större tyngd bör läggas på överlevnad när man bedömer värdet av nya studier.



Till skillnad mot andra vanliga solida tumörformer saknas målriktade läkemedel mot tumörer i äggstockarna. Och för återfall i äggstockscancer finns ännu bara ett fåtal studier med positivt utfall. I Sverige är trabektedin godkänt för behandling av återfall i platinumkänslig äggstockscancer i kombination med PLD (pegylerat liposomalt doxorubicin, Caelyx), men det behövs flera studier och fler nya behandlingsmöjligheter. Det var några frågor som togs upp på ett symposium om nya behandlingsmöjligheter av äggstockscancer i Stockholm den 25 augusti.



”En större tyngd bör läggas på överlevnad när man bedömer värdet av nya studier av andra linjens behandling av äggstockscancer.”

Bradley Monk

BEHÖVS YTERLIGARE STUDIER

I studien OVA-301 gav trabektedin i kombination med PLD 1,5 månader längre progressionsfri överlevnad än enbart PLD (7,3 månader respektive 5,8 månader). Detta låg till grund för den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA:s godkännande. Men amerikanska FDA sade nej till godkännande med skälet att skillnaden var för liten. FDA efterlyste data som visade på en signifikant skillnad i överlevnad.

I juni 2011 presenterades det slutgiltiga utfallet i OVA-301 som visade en signifikant skillnad till fördel för kombinationsbehandlingen. Överlevnaden var 3,3 månader längre (22,2 månader för trabektedin plus PLD jämfört med 18,9 månader för enbart PLD).

Denna fördel för tilläggsbehandling gällde för hela patientgruppen. Men det finns en skillnad i effekt som berodde på hur lång tid efter avslutad tidigare platinumbaserad behandling (PFI) det gick tills patientens återfall i äggstockscancer inträffade. När återfallet inträffar inom sex månader kallas tumören platinaresistent. I intervallet sex till tolv månader utan recidiv kallas tumören partiellt platinakänslig och när intervallet är längre kallas tumören platinakänslig.

För patienter med platinaresistenta tumörer sågs ingen skillnad i överlevnad mellan de två patientgrupperna.

Men för partiellt platinakänsliga sågs en tydligt förlängd överlevnad – medianvärdet var 22,4 månader för kombinationsbehandlingen och 16,4 månader för enbart PLD. Det vill säga sex månaders skillnad.



– Det finns på senare år få studier med positivt utfall vid återfall i äggstockscancer. Trabektedin är ett av få nya läkemedel, sade Bradley Monk, professor vid Creighton University School of Medicine vid S:s Joseph's Hospital, Phoenix Arizona, USA.

En förlängd överlevnad kvarstod också i samma utsträckning för de patienter som fick ytterligare platinabaserade kurer efter behandlingen med trabektedin.

– Strikt vetenskapligt begränsas vikten av detta samband eftersom denna subgruppsanalys inte var med i studieprotokollet. Så det behövs ytterligare studier för att bekräfta att det verkligen finns denna fördel för trabektedin för denna grupp patienter, säger Bradley Monk.

De vanligaste biverkningarna med kombinationsbehandlingen var neutropeni och ökning av leverenzymerna. Den senare inträffade tidigt i behandlingen, men ledde enligt Bradley Monk inte till några större kliniska konsekvenser. Trabektedinbehandling ledde inte heller till njur-, hjärt- eller neurologisk skada.

VÄTSKEBILDNING I BUKEN

En omfattande vätskebildning i buken, malign ascites, är en vanlig komplikation vid äggstockscancer. Risken är stor både vid primär äggstockscancer och vid återfall i sjukdomen – men förekommer särskilt sent i sjukdomen då tillståndet ger patienten stora besvär. Buktappning är en effektiv metod, men den ger endast en tillfällig symtomlindring. Till det kommer en risk för blödningar, smärta, infektioner, peritonit, och att patienten urlakas på proteiner och elektrolyter.

– Det saknas också randomiserade studier som visar på metodens fördelar. Komplikationerna är ofta hanterbara, men frekventa buktappningar kan vara störande för patienterna, sade professor Jalid Sehouli, verksam vid European Competence Center för Ovarian Cancer, Virchow-Klinikum, Universitetet i Berlin, Tyskland.



– Det saknas studier som visar på fördelar med buktappning vid malign ascites, sade professor Jalid Sehouli, verksam vid European Competence Center för Ovarian Cancer, Virchow-Klinikum, Universitetet i Berlin, Tyskland.

Diuretika, som furosemid, används ofta, men det finns ingen bevisad effekt vid äggstockscancer.

Sedan några år finns ett nytt angreppssätt mot ascites. EpCAM (epithelial cell adhesion molecule) är ett antigen som uttrycks av de flesta karcinomer, tumörer som utgår från epitelvävnad. Molekylen finns också på normala epitelceller men eftersom EpCAM i dessa fall inte är mottagligt för bindning framstår molekylen som ett intressant specifikt tumörmål.

År 2009 godkändes katumaxomab (Removab) som är en monoklonal antikropp indikerad mot malign ascites hos patienter med EpCAM-positiva karcinomer, när standardbehandling saknas eller inte längre är möjlig. Läkemedlet ges som fyra infusioner innanför bukhinnan under tio dagar.

Katumaxomab förstärker immunsvaret genom en bindning mellan tre komponenter: tumörcell, T-cell och makrofager.

I en studie jämfördes inledningsvis buktappning (kontrollgrupp) mot buktappning i kombination med katumaxomab. I kontrollgruppen gick det 11 dagar (median) till nästa buktappning. Men för äggstockscancerpatienter som fick katumaxomab utsträcktes tiden till 71 dagar (median).

Vilka patienter lämpar sig för behandling med katumaxomab?

– Malign ascites som inte svarar på behandling, EpCAM-positiva tumörer och patienter som tolererar tumörbehandlingar. Men patienter med pågående infektion, allmänt dålig hälsa, tarmvred och symtomgivande stopp i tarmen ska inte behandlas, sade Jalid Sehouli.



Ingår i
högkostnads-
skyddet

Tasigna® (nilotinib) – första linjens behandling för patienter med kml i kronisk fas

- Tasigna signifikant effektivare än Glivec (imatinib) på alla effektparametrar efter 24 månader.
- Signifikant färre progredierade på Tasigna jämfört med Glivec (imatinib) efter 24 månader.
- Gynnsam tolerabilitetsprofil.



Ref. www.fass.se Tasigna produktresumé 20110617

Indikation: Tasigna är indicerat för behandling av vuxna patienter med nydiagnostiserad Philadelphia-kromosompositiv kronisk myeloisk leukemi (KML) i kronisk fas.
Dosering: Rekommenderad dos av Tasigna är 300 mg två gånger dagligen med cirka 12 timmars mellanrum och skall inte tas tillsammans med måltid. Mat skall inte intas under 2 timmar närmast före och minst en timme efter dosintag. Kapsel 150 mg, 112 styck i blister. Produktresumén uppdaterad 2011-06-17. R. F. ATC-kod: L01XE08. För fullständig information, förmån och priser vg. se www.fass.se. Novartis Läkemedel, Box 1150, 183 11 TÄBY, tel 08-732 32 00, Fax 08-732 32 01, www.novartis.se

I takt med att allt fler patienter botas från sin cancersjukdom ökar också omfattningen av sena biverkningar. Då blir det också viktigt att förebygga bieffekter av behandlingarna genom att i möjligaste mån utgå från patientens individuella riskfaktorer, som rökning, höga blodfetter och högt blodtryck. Överläkare **Anne Andersson** presenterar här en sammanfattning av sitt avhandlingsarbete som handlar om sena biverkningar efter behandling mot Hodgkins lymfom.

FÖRLÄNGD ÖVERLEVNAD

Antalet publicerade studier som handlar om sena biverkningar efter behandling av maligna sjukdomar har ökat sedan mitten av 80-talet. Samtidigt har medvetenheten inom sjukvården om omfattningen av sena biverkningar och vilka konsekvenser det kan få för den enskilda individen ökat.

Hodgkins lymfom (HL) drabbar cirka 170 individer i Sverige varje år och är en av de tumörformer som studerats flitigt med avseende på sena biverkningar i form av bland annat ökad risk för mortalitet, sekundära maligniteter och hjärtsjukdom¹⁻³.

Hög överlevnad efter behandling i kombination med att både barn och vuxna drabbas gör att uppföljningstiden efter behandling för överlevare blir lång, vilket är fördelaktigt när sena bieffekter skall studeras.

Med tanke på den förväntade långa överlevnaden är det viktigt att vi inom sjukvården, med den kunskap vi har om såväl akuta som sena bieffekter, försöker förebygga morbiditet och mortalitet genom att till exempel införa individualiserade uppföljningsrutiner som baseras på individens riskfaktorer.

BEHANDLING AV HODGKINS LYMFOM

Alltsedan Wilhelm Röntgen 1895 upptäckte röntgenstrålningen har radioaktiv strålning använts inom medicinen. Tidigt gjordes försök med att behandla Hodgkins lymfom med helkroppsbestrålning, men behandlingen gav på sin höjd tillfällig lindring av patientens sjukdomssymtom.

I mitten av 1950-talet introducerade Henry Kaplan den första linjära strålaceleatorn och en ny era för strålbehandling av maligna sjukdomar tog vid. Kaplan utvecklade även strålfältens utseende och stråldoserna. För patienter med begränsad sjukdom (stadium IA och IIA) blev det så kallade mantelfältet standardbehandling (figur 1).

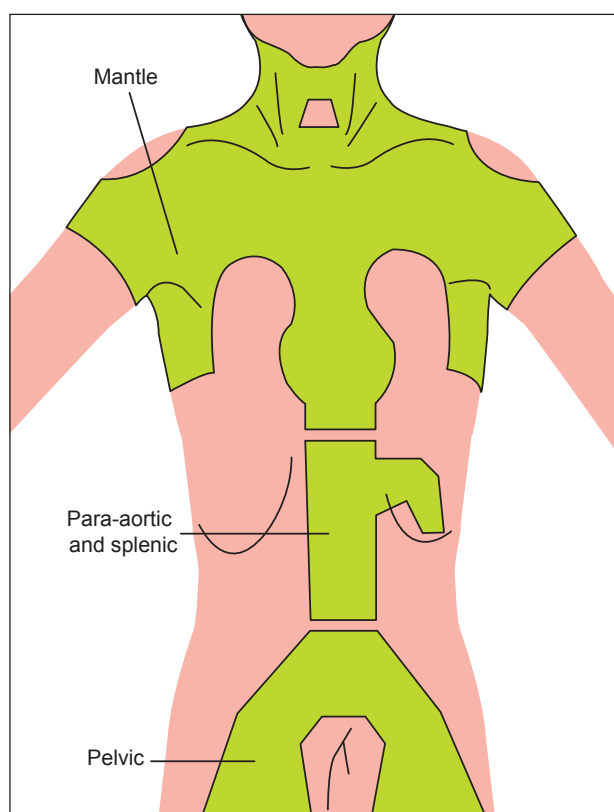
Mantelfältet inkluderade körtelstationer på halsens båda sidor, nacke, axiller och mediastinum. Delar av bröstkörteln ingick ofta i strålfältet. Målet med att behandla med detta tämligen stora strålfält, var att ge ökad chans till bot genom att behandla eventuell mikroskopisk sjukdom i körtelstationer på samma sida om diafragma som de lymfomangripna körtlarna.

Med tiden har studier bidragit till att strålfälten minskat och att fraktionsdoserna och antalet fraktioner optimerats för att förbättra behandlingsresultaten och samtidigt minska risken för såväl akuta som sena biverkningar. Strålbehandling ges i dag ofta med så kallad involved node field, en mer lokaliserad behandling kring området där lymfomet var beläget och stråldoserna har reducerats.

Under slutet av 1960-talet introducerade Vincent DeVita behandling med cytostatikakombinationen MOPP (meklore-tamin, vinkristin, prokarbazin och prednison) vid mer avancerade stadier av Hodgkins lymfom (stadium III och IV). Resultaten var slående och överlevnadssiffrorna närmade sig 60 procent.

På 70-talet introducerades ytterligare en kombination, ABVD (doxorubicin, bleomycin, vinblastin och dakarbazin),

ÖKAR SENA BIVERKNINGAR



Figur 1. För patienter med begränsad sjukdom (stadium IA och IIA) var mantelfältet under många år standardbehandling vid supradiafragmal sjukdom.

som är den behandling som förutom BEACOPP (bleomycin, etoposid, doxorubicin, cyklofosamid, vinkristin, prokarbazin och prednison) används i dag. Modern HL-behandling innebär oftast att strålbehandling och cytostatikabehandling kombineras, med målet att minska risken för sena biverkningar samtidigt som de goda behandlingsresultaten bibehålls.

Många internationella studier har visat ökad morbiditet och mortalitet hos Hodgkinöverlevare. Förutom sekundära maligniteter och hjärtsjukdomar har muskelbesvär i nacke, nedsatt sköldkörtelfunktion, infertilitet, fatigue och infektioner studerats hos långtidsöverlevare efter Hodgkins lymfom⁴⁻⁶. Framförallt strålbehandling har fått stå till svars för att orsaka de sena biverkningarna hos Hodgkinöverlevare, även om cytostatika kan ge såväl hjärtsjukdom (till exempel hjärtsvikt) som sekundära maligniteter (till exempel leukemi).

SVENSK INTERVENTIONSSTUDIE

Hodgkinöverlevare lever således med en risk för sena biverkningar efter sin behandling. Många patienter som drabbas av Hodgkins lymfom är unga och deras chans till bot och långtidsöverlevnad är stor. Svenska arbetsgruppen för långtidsuppföljning efter barncancer (SALUB) arbetar sedan 2001 med att sammanställa uppföljningsrekommendationer för att kunna erbjuda strukturerade kontrollprogram efter behandling mot cancer hos barn⁷.

För individer som behandlades tidigare, under den tiden

mantelbehandling var standardbehandling, fanns inget strukturerat kontrollprogram. Svenska Hodgkingruppen har därför initierat en prospektiv studie, SHIP (Swedish Hodgkin intervention study), för att studera hälsotillståndet hos överlevare som behandlades mot Hodgkins lymfom vid 45 års ålder eller yngre mellan åren 1965 och 1995.

Syftet är dessutom att undersöka om det är möjligt att förebygga morbiditet och mortalitet genom att erbjuda ett strukturerat uppföljningsprogram utifrån patientens individuella riskprofil för till exempel hjärtkärlsjukdom.

För att få en bild av risken för sekundär malignitet, hjärtkärlsjukdom och infektion hos de svenska överlevarna, jämfört med normalbefolkningen, identifierades via cancerregistret på Socialstyrelsen 6 946 individer som fick diagnosen Hodgkins lymfom i Sverige mellan åren 1965 och 1995. Under denna tidsperiod var strålbehandling med mantelfält standardbehandling vid tidiga stadier av Hodgkins lymfom.

Via flergenerationsregistret på Statistiska centralbyrån identifierades Hodgkinöverlevarnas förstagradsläktingar (n=17 858), vilket inkluderar föräldrar, syskon och barn. Såväl HL-kohorten som deras förstagradsläktingar matchades mot cancerregistret för att identifiera deras förekomst av cancer. De matchades även mot slutenvårdsregistret för att identifiera slutenvårdstillfällen med hjärtkärlsjukdom och allvarliga infektioner (sepsis) som första diagnoskod.

Med hjälp av standard incidence ratio (SIR) beräknades därefter risken för att drabbas av sekundära maligniteter, hjärtkärlsjukdom och infektioner hos patienter med Hodgkins lymfom jämfört med normalbefolkningen.

För sekundära maligniteter och hjärtkärlsjukdom beräknades även risken i relation till förekomst av cancer och hjärtkärlsjukdom i släkten. Det första året efter diagnos exkluderades för att undvika att ta med de akuta bieffekter från behandling och sjukdom som upptäcks i samband med primärutredning av Hodgkins lymfom.

Jämfört med normalbefolkningen sågs en ökad mortalitet hos långtidsöverlevare efter Hodgkins lymfom. Även en ökad risk för sekundära maligniteter noterades hos HL-kohorten jämfört med normalbefolkningen, där det fanns en trend till en ökande risk med ökande antal förstagradsläktingar med cancer⁸.

Risken för hjärtkärlsjukdom var även den ökad, framförallt hos individer som fick behandling mot Hodgkins lymfom vid 40 års ålder eller yngre. För individer med förekomst av hjärtsvikt och kranskärlsjukdom hos förstagradsläktingar sågs ytterligare ökad risk för dessa sjukdomar⁹. Risken för inläggning på sjukhus på grund av allvarlig infektion var ökad och riskökningen kvarstod även 20 år efter diagnos¹⁰.

Till SHIP-studien inbjöds 702 överlevare efter Hodgkins lymfom som behandlats i Umeå-, Uppsala- eller Skåne-regionerna vid 45 års ålder eller yngre. 453 patienter accepterade deltagande i studien och fyllde i en enkät. Därefter erbjöds de ett första läkarbesök med provtagning, klinisk undersökning och samtal med läkare på onkologmottagning för att kartlägga hälsotillståndet. Om något avvikande noterades, vid samtal, undersökning eller provsvar, remitterades patienten vidare för fortsatt utredning.

I det fortsatta arbetet med den prospektiva studien skall data extraheras ur mottagningsanteckningarna från det första läkarbesöket och från svar på de undersökningar patienterna remitterats till. Dessutom skall en uppföljande enkät skickas ut till patienterna.

”Det är viktigt att föra ut informationen om sena biverkningar till exempelvis primärvården, som kanske är den som hittar symtom tidigast.”

SLUTDISKUSSION

Om det finns chans till bot och långtidsöverlevnad är kanske inte beslutet att ta emot en tuff cytostatika- eller strålbehandling så svårt för den drabbade individen. Behandling av maligna sjukdomar tar i dag, åtminstone delvis, hänsyn till den kunskap vi har om sena biverkningar, utan att äventyra chansen till bot.

Internationellt finns en allmän uppfattning om att långtidsöverlevare efter Hodgkins lymfom borde erbjudas riktad prevention och screening för att minska morbiditet och mortalitet till följd av sena biverkningar, men om vad, när och hur ofta finns i dag inga generella direktiv¹¹.

Preliminära data från SHIP visar att cirka en tredjedel av patienterna går på kontroller för sin tidigare genomgångna sjukdom, men innehållet i dessa kontroller varierar säkerligen väldigt mycket då det inte finns några riktlinjer för hur kontrollerna ska ske.

Risikfaktorer som given behandling och hereditet är inte påverkbara, varför fokus måste ligga på övriga riskfaktorer, som till exempel rökning, höga blodfetter och högt blodtryck. Målet med SHIP är att arbeta fram ett strukturerat uppföljningsprogram för individer som behandlats och överlevt sitt Hodgkins lymfom och därigenom både förebygga sena biverkningar, så kallat primär prevention, och att även hitta sjuklighet i tid för att minska risken för nedsatt livskvalitet och mortalitet.

Mammografi är ett exempel på riktad screening. Kvinnor som erhållit strålbehandling vid 40 års ålder eller yngre löper en ökad risk för att utveckla bröstcancer, jämfört med normalbefolkningen. Då livstidsrisken för bröstcancer hos en kvinna ligger på över 10 procent får denna riskökning klinisk signifikans varför kvinnor som erhållit strålbehandling mot delar av bröstet, bör erbjudas mammografikontroller tio år efter avslutad strålbehandling.

Det är viktigt att föra ut informationen om sena biverkningar till exempelvis primärvården, som kanske är den som hittar symtom tidigast.

Ute i samhället förknippas biverkningar från behandling av maligna sjukdomar ofta med håravfall, illamående och kräkningar. Dessa akuta biverkningar kan framförallt förknippas med cytostatikabehandling och är i dag ofta hanterbara. Sena biverkningar däremot är inte alltid lika välkända hos befolkningen. Vi kan inte underskatta behovet av att informera patienterna om vikten av att delta i provtagning och screening, men också om att de själva kan påverka sin situation genom att leva ett sunt liv, genom att till exempel sluta röka.

REFERENSER

1. Aleman, B.M., et al., Long-term cause-specific mortality of patients treated for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol*, 2003. 21(18): p. 3431-9.

2. van Leeuwen, F.E., et al., Long-term risk of second malignancy in survivors of Hodgkin's disease treated during adolescence or young adulthood. *J Clin Oncol*, 2000. 18(3): p. 487-97.

3. Aleman, B.M., et al., Late cardiotoxicity after treatment for Hodgkin lymphoma. *Blood*, 2007. 109(5): p. 1878-86.

4. Hancock, S.L., R.S. Cox, and I.R. McDougall, Thyroid diseases after treatment of Hodgkin's disease. *N Engl J Med*, 1991. 325(9): p. 599-605.

5. van Leeuwen-Segarceanu, E.M., et al., Progressive Muscle Atrophy and Weakness After Treatment by Mantle Field Radiotherapy in Hodgkin Lymphoma Survivors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011.

6. Lynch, A.M. and R. Kapila, Overwhelming postsplenectomy infection. *Infect Dis Clin North Am*, 1996. 10(4): p. 693-707.

7. The Swedish working group for late effects after childhood cancer treatment. www.blf.net/onko/page6/index.html, (SALUB).

8. Andersson, A., et al., Family history of cancer as a risk factor for second malignancies after Hodgkin's lymphoma. *Br J Cancer*, 2008. 98(5): p. 1001-5.

9. Andersson, A., et al., Long-term risk of cardiovascular disease in Hodgkin lymphoma survivors--retrospective cohort analyses and a concept for prospective intervention. *Int J Cancer*, 2009. 124(8): p. 1914-7.

10. Andersson, A., et al., Long term risk of infections in Hodgkin lymphoma long-term survivors. *Br J Haematol*, 2011. 154(5): p. 661-3.

11. van Leeuwen-Segarceanu, E.M., et al., Screening Hodgkin lymphoma survivors for radiotherapy induced cardiovascular disease. *Cancer Treat Rev*, 2011.

ANNE ANDERSSON, ÖVERLÄKARE, CANCERCENTRUM, ONKOLOGI, NORRLANDS UNIVERSITETSSJUKHUS, UMEÅ
ANNE.ANDERSSON@ONKOLOGI.UMU.SE



 **Vectibix®**
(panitumumab)

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

**Vectibix® har fått ny
utökad indikation!**

*** Vectibix® (panitumumab) R**

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

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

Koncentrat till infusionsvätska, lösning 20mg/ml. Injektionsflaska.

Datum för översyn av produktresumén: 11/2011.

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

PMO-SWE-AMG-414-2011/nov

AMGEN®

Oncology

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

Det goda samtalet skapar tröst och säkerhet

Utbildningen av läkare och sjuksköterskor har av tradition innehållit mycket litet om kommunikationen med patienten. Ett förhärskande synsätt har varit att läkare och sjuksköterskor haft särskild fallenhet för god kommunikation. Men forskning har visat att förmågan att kommunicera måste läras, tränas och utvecklas hos varje yrkesperson. Det goda samtalet inom cancervården inte bara underlättar för patienten i en svår livssituation utan är ytterst en säkerhetsfråga som kan förhindra tillbud och misslyckanden, skriver här professor **Maria Albertsson**, Onkologiska kliniken, Universitetssjukhuset i Linköping.

En bra kommunikation är en säkerhetsfråga som gör vården tryggare och säkrare. Motsatsen, som brister i kommunikation, både mellan personer och verksamheter, i vården är en av de vanligaste orsakerna till tillbud och misslyckanden. Detta ser man både genom anmälningar till HSAN, vid en genomgång av Lex Maria-ärenden och i avvikelserapporteringen.

Cirka en tredjedel av alla misstag i vården bedöms bero på kommunikationsproblem. Den specialistkompetente läkaren bör ha förmåga till dialog och kunna ha en öppen kontakt med patient och närstående. Det är viktigt att budskapet tas emot, förstås även efter att det

"Första mötet med patienten är av central betydelse. Det är viktigt att skapa trygghet och tillit och att möta patienten där den är."





har filtrerats genom patientens referensramar, erfarenhet och så vidare.

Utbildningen av läkare och sjuksköterskor har av tradition innehållit mycket litet om kommunikation med patienter. Så sent som på 80-talet trodde forskare inom området att förmågan att kommunicera var medfödd hos läkare och sjuksköterskor¹.

KOMMUNIKATION MÅSTE TRÄNAS

Kommunikation kan ses på många olika sätt. Ett sätt är att den är intuitiv, självklar och på förhand given och därför inte behöver tränas särskilt mycket. Ett mer yrkesmässigt sätt att se på kommunikation är att det krävs en tydlig strukturerad träning baserad på repetition och återkoppling. Förmågan att kommunicera på ett bra sätt måste läras, tränas och byggas vidare. Väsentliga inslag i bygget är att ha fakta, viljan att förstå, utvecklad lyhördhet, öppenhet och förmåga att förmedla begripligt.

Forskning har visat brister i intervju-teknik och förmåga hos blivande läkare och sjuksköterskor att göra en psykologisk bedömning². Särskilt svårt tycks det vara att klarlägga problem, utnyttja tystnad, bemöta och fånga upp signaler och belysa psykologiska aspekter.

Man har funnit att feedback via video är det överlägset bästa alternativet att lära studenterna att få kontroll på samtalet (förmå patienterna att hålla sig till ämnet), undvika repetition, ställa personliga frågor och fånga muntliga ledtrådar.

Ett minikrav vid utbildning av läkare och sjuksköterskor inom cancervården är att de har kompetens inom de färdigheter som bidrar till öppenhet och undviker distanseringstekniker. Man bör kunna identifiera patienter med ångest, depression, problem med kroppsuppfattningen, sexuella problem eller relationsproblem. Man bör kunna skilja mellan normal och onormal sorg.

Man bör uppfatta tecken på alltför stort engagemang eller identifikation, förstå begreppet "överföring – motöverföring" och vara medveten om etiska frågor i samband med behandling av cancer och randomiseringstest.

CANCER I DAG EN FOLKSJUKDOM

Cancerbehandlande läkare omfattar många discipliner och cancer är i dag en folksjukdom. Var tredje svensk drabbas någon gång under sin livstid. Patienter med cancer kommer via primärvården till medicinsk eller kirurgisk klinik, de flesta sedan till onkologen under kortare eller längre tid. Cancerpatienter i ett palliativt skede övergår till hospis och/eller avancerad hemsjukvård.

Oavsett vilken av dessa discipliner som är aktuell, är kommunikation centralt i omhändertagandet av patienterna. Ett sjukdomsförlopp kan variera från några månader till att man under många år lever med cancersjukdom där behandlingsfria perioder växlar med progress av sjukdomen och aktiva behandlingsinsatser.

Exempelvis har nu medianöverlevnaden för en patient med spridd kolorektalcancer ökat från 3 månader till över 24 månader. Det är inte ovanligt med ett mångårigt liv med en aktiv tumörsjukdom i dag. Ett panorama som tydligt ändrats över de senaste decennierna i takt med att vi fått allt effektivare behandlingar. Krisförloppet är därför också mera komplext (se figur).

Olika kristillfällen kan vara diagnosbeskedet, behandlingskomplikationer, otryggheten när man avslutar sin behandling, vid återfall, beskedet när sjukdomen inte längre är botbar, övergången till palliativ fas, döendet och döden.

Forskning har visat att vårdgivare inom cancervården inte får systematisk utbildning i hur man lämnar svåra besked, hanterar vrede, förtvivlan och oro, förnekande, sexuella problem, ångest och depression eller diskuterar med kollegor som har andra åsikter om hur en patient ska behandlas.

Sverige är i dag ett mångkulturellt samhälle, vilket omfattar och påverkar både vårdgivare och patientperspektivet. Det är exempelvis inte ovanligt att möta en familj där kvinnan är sjuk men familjen vill att samtal ska ske med släktens överhuvud och beslut kunna tas i det forumet. Patienten ska enligt familjen inte få information om diagnos och behandling.

Svåra sjukdomar berör hela familjen och visar på komplexiteten i frågan både ur ett vårdperspektiv och kommunikationsperspektiv. Olika kulturer har olika sätt att uttrycka rädsla, smärta och oro som inte är för oss självklart välkända och välbekanta.

Tidigare forskning har visat att cancerdiagnos och behandling är förenat med fysiskt och psykiskt lidande där man med effektiv behandling kan hjälpa mer än 75 procent, men hjälpbehovet identifieras hos cirka 20 procent av patienterna. I förlängningen leder detta till

onödigt långa sjukskrivningar och höga vårdkostnader.

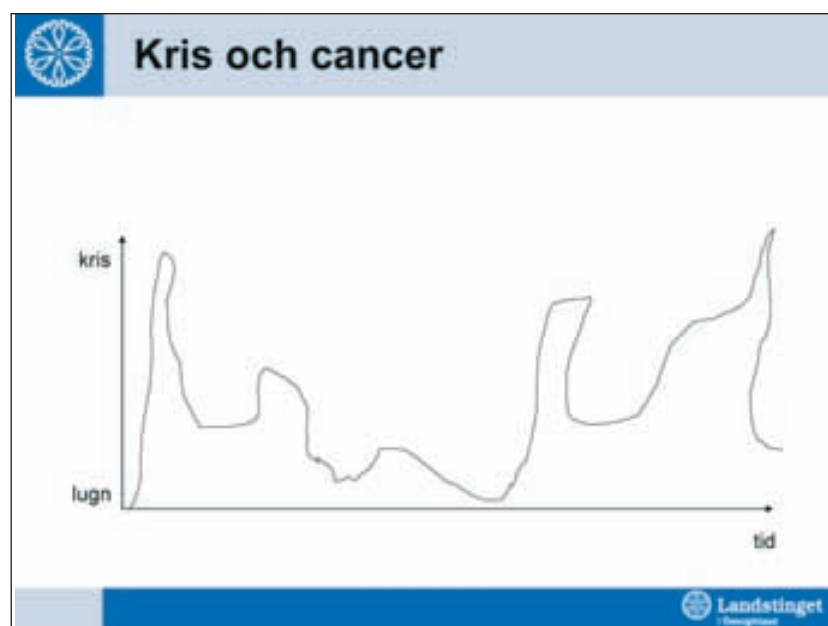
Den svenska modellen, där alla garanteras likvärdig vård, har vid internationella jämförelser medfört att behandlingsresultatet för våra vanligaste tumörsjukdomar ligger på tio i topplistan. Det kanske kan bidra till att man ibland kan ha realistiska förväntningar på vad vården kan åstadkomma.

DET PATIENTCENTRERADE SAMTALET

Första mötet med patienten är av central betydelse. Det är viktigt att skapa trygghet och tillit och att möta patienten där den är. Ofta kan flera andra personer vara med, som närstående, sjuksköterska, elever av olika kategorier, tolkar. Det är därför viktigt att skapa ett rum i rummet där patienten är i centrum. Det enklaste sättet är att placera stolarna nära varandra med ögonkontakt och att i det icke verbala språket visa engagemang, böja sig fram, nicka etc.

Man kan inledningsvis be patienten att med egna ord berätta den information de fått så här långt. På det sättet skannar man av var patienten befinner sig i informationsprocessen. Då blir det också tydligt vilka problem de eventuellt fastnat i.

KRISFÖRLOPP



Krisförloppet, från diagnos över behandling, återfall, beskedet när sjukdomen inte längre är botbar, övergången till palliativ fas, döendet och döden, är komplext.

Det är inte ovanligt att patienten först svarar "Jag vet inte.", men genom en försiktig utfrågning får man ofta fram information. Knuta, knöl, förändring benämns med ordet cancer. En vanlig missuppfattning vid adjuvant behandling av tarmcancer stadium III är att patienten tror att cancer finns kvar när de bara efterbehandlas med cellgift för säkerhets skull.

Patienten får vid sitt första möte först kortfattat berätta, lämna sedan tid för tystnad, gör pauser, ställ frågor, bjud först därefter in närstående i samtalet.

Använd gärna den så kallade lapptekniken. Skriv kortfattat ner på en lapp exempelvis:

Opererad tarmcancer.

Cellgiftsbehandling för säkerhets skull.

6 månader.

Botande behandling

Underteckna med namn på läkare/sjuksköterska.

När samtalet är slut kan man fråga patienten: "Vad har vi nu kommit överens om?". Då tar patienten ofta upp lappen och läser: "Ja, så var det ja.". Lappen finns ofta kvar som ett viktigt dokument under hela behandlingstiden.

Man bör också tydliggöra för patienten att man är den patientansvarige läkaren men inte alltid på plats på grund av andra uppgifter (forskning, utbildning, semester), inte heller alltid tillgänglig vid akuta besök och att patienten då får träffa någon av kollegorna i teamet (ofta är det ett begränsat antal). "Det kan vara bra för dig. Ett par nya ögon som ser dig, som kanske ser något nytt. Du har en till att kontakta vid problem".

Information av det slaget gör att det sällan blir problem att absolut läkarpatientkontinuitet inte kan uppnås, något som i dagens komplexa sjukvårdssystem är en praktisk omöjlighet.

Patientansvarig sjuksköterska är också med vid nybesök och vid brytpunktsamtal. Hon kan lyssna, följa upp. Vi lär oss att tala samma språk vilket också ökar kvaliteten och förbättrar patientsäkerheten.

Det är också viktigt att skanna av de icke verbala signalerna. Hur reagerar patienten under samtalet? Om man känner en osäkerhetskänsla kan man fråga "Vad tyckte du att jag sa nu?" Ofta kan man då klarlägga missförstånd eller frågor.

Varje möte mellan två människor sänder signaler till varandra det vill säga det sker en överföring – motöverföring i den icke verbala kommunikationen. Därför är det viktigt att vara uppmärksam på sina egna signaler och känslor i lika hög grad som man hela tiden känner av patientens reaktioner och sinnesstämning.

Att en gång ha etablerat en trygg allians i relationen med patienten är en stadig grund att stå på, ibland för många år fram genom sjukdomens

NYHET

Den 13: juli godkände Europakommissionen XGEVA®, en fullt human monoklonal antikropp, för vuxna patienter med skelettmetastaser från solida tumörer¹.

I studier har XGEVAs® effekt och säkerhet utvärderats i jämförelse med Zometa® (zoledronsyra):



Tiden till en första och efterföljande skelettrelaterade händelser var signifikant längre hos patienterna som behandlades med XGEVA®, jämfört med Zometa®¹⁻³

XGEVA® administreras som en subkutan injektion var 4:e vecka. Kontroller av njurfunktion anses inte behövas under behandling med XGEVA®¹

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

Indikation: Förebyggande av skelettrelaterade händelser (patologisk fraktur, strålbehandling av skelettet, ryggmärgskompression eller skelett-kirurgi) hos vuxna med skelettmetastaser från solida tumörer. För fullständig information vid förskrivning och produktresumé se www.fass.se. Datum för godkännande av produktresumén; 13 juli 2011

AMGEN
Oncology

Gustav III:s Boulevard 54,
169 27 Solna, 08-695 11 00
DMO-SWE-AMG-342-2011/AUG

Referenser:

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

XGEVA®
(denosumab)

många faser och skiftande förlopp. Omvänt gäller att ett otryggt första besök kan vara svårt att reparera för lång tid.

Depression och ångest är vanliga hos cancerpatienter och cirka 30 procent av de patienter som får en stomi efter resektion av en tarmcancer drabbas av ångest och eller depression. Det är tillstånd som är viktiga att känna igen och behandla. Depression beskrivs som en ständig nedstämdhet (inte avledbar) som varat minst 2–4 veckor och sträcker sig över mer än halva den vakna tiden, ofta kopplat med energiförlust, skuld känslor och självmordstankar.

Ångest ger ofta kroppsliga symptom som tryck över bröstet, svettningar, darrningar, illamående och ökad irritabilitet.

"Olika kulturer har olika sätt att uttrycka rädsla, smärta och oro som inte är för oss självklart välkända och välbekanta."

SVÅRA PATIENTSAMTAL

Att informera en patient om att en sjukdom inte längre är botbar, att ingen effektiv tumörspecifik behandling längre finns att tillgå upplever många läkare som mycket svårt. I det läget kan man förvarna patienten om det dåliga budskapet genom att berätta exempelvis att "Situationen är mycket allvarlig." eller "Vi kan inte bota dig utan enbart försöka göra det bästa möjliga av situationen."

Många gånger visar det sig att patienten redan har förstått att sjukdomen är på väg åt fel håll innan röntgenbeskedet ges. De har exempelvis mer ont, är tröttare och samtalet bekräftar det som de redan visste. Patienten har ofta behov av att få veta hur fortsättningen kommer att bli: "Får jag mycket ont?" exempelvis.

Genom den väl utvecklade palliativa vården i vårt land kan vi ofta lugna patienterna på den punkten. Frågan om hur lång tid jag har kvar gör man klokt i att inte svara på utan i stället ställa en motfråga: "Varför frågar du detta?". Ofta öppnar det upp möjligheten för patienten att tala om den bakomliggande oron och ångesten i en sådan situation, om rädslan för att förlora kontrollen, om att få outhärdliga smärtor.

Många patienter bär med sig bilden av farmor eller andra äldre närstående som lidit svårt och de fruktar en liknande situation. Det är olämpligt att ange tidsangivelser men man kan i grova drag bekräfta patientens frågor, exempelvis en patient med pankreascancer som undrar om de får uppleva en som-

mar till kan man ärligt svara att det är inte säkert utan försök ta vara på den här våren och sommaren.

En arg och missnöjd patient är ofta en orolig patient och det är klokt att först fokusera på känslan genom att benämna den, bekräfta den och dela den utan att man för den skull måste vara överens i sakfrågan. Inte förrän man ventilerat känslan kommer man vidare i sakfrågan.

Det är inte alltid som det kan finnas några tröstande och läkande ord i en förtvivlad situation. Viktigt är då att vara delaktigt, bekräfta och orka sitta kvar i känslostormen. Sätt ord på förtvivlan, visa att du orkar finnas där, följ upp plågan och smärtan genom att exempelvis patienten får sitta ner och samtala med sjuksköterska efteråt. Vad sa nu doktorn? Vad finns det för mig nu?

HÅLLA SIG TILL SANNINGEN

Det är viktigt att i alla lägen vara så ärlig som möjligt. Patienten har rätt att fatta sitt livs beslut på ett så komplett sakinnehåll som möjligt. Man får inte förledas att säga något allmängiltigt som kan misstolkas för att man inte orkar ge det tunga beskedet. "Det här kommer att gå bra." upplever exempelvis de flesta patienter som att man säger "Du kommer att bli frisk.", medan doktorn i själva verket har menat "Du kommer att klara behandlingen."

Klagomål och missnöje handlar mycket ofta om långa väntetider, ett reellt problem i vår sjukvårdsorganisation. Detta bör man också bekräfta. Ett vanligt fel vi alla någon gång gjort i denna situation är att gå i försvar för systemet. Klokt är att i denna situation säga till sig själv "Gå inte i försvar, fokusera på patientens känsla!". Beskriv det du uppfattar, reflektera tillbaks till patienten. Först när känslorna är hanterade kommer man vidare i samtalet.

Starka känslor från patienten respektive hos vårdgivaren kräver extra uppmärksamhet, vaksamhet och reflektion. Såväl idealisering som avvisande är båda emotionella ytterligheter och de kan lätt övergå i varandra. Det är viktigt att i varje läge hålla sin professionalism och vara medveten om att relationen mellan läkare och patient i den terapeutiska alliansen alltid är ojämlik.

REFERENSER

1. Faulkner, A (1985). Communication in nurse education. A survey of schools of nursing. Health Education Council, London.
2. Faulkner, A (1980). The student nurse's role in giving information to patients. Steinberg Collection, RCN, London.

MARIA ALBERTSSON, PROFESSOR, ONKOLOGISKA KLINIKEN, UNIVERSITETSSJUKHUSET I LINKÖPING



NYHET
Nu i
Höglösnadsskyddet


Votrient[®]
pazopanib

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, F, 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 110201. För fullständig information beträffande dosering, kontraindikationer, biverkningar, försiktighet och pris 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



Small text labels are visible below the paintings, likely providing information about the artworks.

Fortbildningsdagar i hematologi MPD I FOKUS I UDDEVALLA



Årets fortbildningsdagar i hematologi ägnades till stor del åt myeloproliferativa sjukdomar, MPD. Bland annat behandlades detektion av genetiska förändringar vid myeloproliferativa neoplasier, MPN. En annan föreläsning tog upp hur MPN-patienterna egentligen mår. Ett nytt livskvalitetsprotokoll, MPN-SAF, håller på att utvärderas med avseende på korrelation mellan livskvalitet och kliniska parametrar vid MPN. Överläkare **Anna Hugosson**, Lidköping, ST-läkare **Ulrik Overgaard**, Lund och överläkare **Maria Liljeholm**, Umeå sammanfattar här fortbildningsdagarna i Uddevalla.

Fortbildningsutskottet i Svensk förening för hematologi, SFH, anordnade i oktober de årliga fortbildningsdagarna i Uddevalla, där vi fick avnjuta ett dignande hematologiskt smörgåsbord. Nytt för i år var abstrakt- och posterpresentationer, vilket förhöjde kvaliteten på årets möte.

För er som inte hade möjlighet att åka till Uddevalla har vi här försökt sammanfatta en del av all kunskap som förmedlades under dessa dagar. Några av föreläsningarna finns även utlagda på www.sfhem.se.

MINSKA RISK FÖR AML-RELAPS

- Mötet inleddes med en kvällsföreläsning på onsdagen. **Kristoffer Hellstrand**, professor i tumörimmunologi, Göteborgs universitet, höll en mycket pedagogisk föreläsning om histamindihydroklorid (Ceplene). Tillsammans med interleukin 2 (IL-2) har Ceplene visats minska risken för AML-relaps hos icke transplanterade patienter. IL-2 aktiverar antileukemiska egenskaper hos NK- och T-celler. Detta ledde till flera förhoppningsfulla studier med monoterapi med IL-2, men ingen kunde visa på någon relapsförebyggande effekt.

Tillsammans med Mats Brune kunde dock Kristoffer Hellstrand visa att NK och T-celler inte reagerar på IL-2 i närvaro av myeloiska celler. Vid tillfört histamin hävs dock denna motståndskraft och NK- och T-celler kan aktiveras av IL-2. En fas 3-studie på 320 AML-patienter i komplett remission (CR) som inte är aktuella för transplantation har visat att underhållsbehandling med Ceplene i kombination med IL-2 jämfört med ingen behandling ger en medianförlängning av leukemifri överlevnad med 64 veckor.

Bäst effekt noterades i de morfologiska subclasserna M4/M5 medan M0/M1 inte visat sig ha någon säker effekt av behandlingen. Ceplene och IL-2 ges som subkutan injektion två gånger dagligen. Behandlingen ges i cykler om 21 dagar med påföljande uppehåll i 3–6 veckor. Målet är att behandla i 10 cykler.

Biverkningar är vanliga men har i de flesta fall visat sig tolerabla. De vanligaste biverkningarna är smärta på insticksstället och influensaliknande symptom timmarna efter injektion.



ETT KOMPLICERAT TILLSTÅND

Torsdagen började med tre sessioner med "Meet the expert". Hans Wadenvik pratade om eosinofili, Per Ljungman om virusdiagnostik och Eva Kimby om follikulära lymfom. Vi hade tyvärr inte möjlighet att bevaka den sistnämnda.

- Eosinofili är ett komplicerat tillstånd där professor **Hans Wadenvik**, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg, på ett tydligt sätt bringade reda i nomenklatur, utredningsmässiga överväganden och behandling. Eosinofili kan indelas i primära hypereosinofila syndrom (HES), idiopatiska eller klonala, och sekundära HES där en lång lista med tillstånd kan ligga bakom.

Viktigt att tänka på är dock att eosinofili, oavsett genes, är ett vävnadstoxiskt tillstånd. Första prioritet är att snabbt sänka eosinofilerne för att minska organpåverkan. För detta rekommenderas prednisolon i högdos, en mg/kg. För att utesluta klonal sjukdom görs utredning med inriktning mot myeloproliferativ neoplas, MPN, och provtagning med PCR för mutation i PDGFR- α .

Inte heller att förglömma PCR för

BCR/ABL då ju KML kan gå med massiv eosinofili, framförallt i avancerat stadium och blastkris. Vid mutation i PDGFR- α är behandlingen Glivec 100 mg dagligen. Påvisas MPN eller KML handläggs detta på sedvanligt sätt. När det gäller organskador ska man titta efter "iter" av olika slag, såsom dermatit, myokardit och encefalit.

Om primär HES inte går att bekräfta måste utredningen omfatta de tillstånd som kan ge upphov till sekundär HES. Denna lista är lång och en checklista behövs för att inte glömma någonting. Ett vårdprogram finns framtaget av nordiska MPN-gruppen. Ett tips är att kika där!

VIRUSDIAGOSTIK

- Professor **Per Ljungman**, Karolinska universitetssjukhuset, Solna, berättade om den stora risk för virusinfektioner som föreligger hos patienter som genomgått allogen transplantation. Risken ökar ytterligare vid HLA-mismatch (humant leukocytantigen), organtransplantation och om patienten behandlats med anti-CD52-antikropp, fludarabin eller ATG (antitymocytglobulin).



Diagnostiska metoder används i olika syften: riskbedömning inför transplantation, diagnostik av asymtomatisk infektion, diagnostik vid symtom och organpatologi samt monitorering av behandling.

För riskbedömning inför transplantation rekommenderas antikroppsbasead diagnostik av exempelvis cytomegalovirus (CMV) och hepatit B-virus (HBV). Vid diagnostik av asymtomatisk infektion handlar det i transplantationssammanhang framförallt om PCR-baserad detektion och kvantifiering av cytomegalovirus och Epstein-Barr-virus (EBV). Detta för att ge möjlighet till så kallad preemtiv behandling.

Virusnivåerna bestäms sedan kontinuerligt för att styra behandlingen. När det gäller metoder för diagnostik av symtom eller organpatologi används virusisolering alltmer sällan. Fördelen med denna metod är dock att annat än ursprunglig frågeställning kan besvaras.

Slutligen är nog dialogen mellan hematologen och viruslaboratoriet viktigast. Det är inte alltid lätt att veta vil-

ken provtagning och metod som är den bästa i varje enskild situation. Vi bör vara frikostiga med att ta kontakt med viruslaboratoriet innan prover tas.

”Nytt för i år var abstrakt- och posterpresentationer, vilket förhöjde kvaliteten på årets möte.”

GENETIK VID MPN

Hela torsdagsförmiddagen ägnades åt myeloproliferativa neoplasier (MPN) ur olika perspektiv.

- Först ut var **Lars Palmqvist**, klinisk kemist från Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg, som pratade om detektion av genetiska förändringar vid MPN. Att veta om mutation föreligger

i JAK-2 V617F är ju en grundsten i diagnostiken, framförallt vid polycytemia vera (PV). Man bör dock sträva efter att även i klinisk vardag få tillgång till kvantitativ information rörande JAK-2-mutationsstatus.

Känsligheten att detektera muterad allel bör ligga på 0,1 procent och analysen ska besvaras som procent muterad allel av total JAK-2 allel. PV-patienter ligger ofta på värden över 50 procent i allelbörda medan patienter med essentiell trombocytomi (ET) aldrig hamnar så högt.

Oftast ligger ET-patienter på mellan 5–20 procent. En allelbörda på 0,1–1 procent har oklar klinisk signifikans. Vid analys av 10 000 friska individer befanns 1 promille vara positiva för mutation i JAK-2 V617F. Med kvantitativ metod kan ju också mutationsbördan följas under behandling.

Det är visat att såväl hydroxyurea som pegylerat interferon minskar allelbördan vid såväl ET som PV.

Det finns flera andra mutationer i JAK-2, varav exon 12 är den som i dag



har klinisk nytta. PV med mutation i JAK-2 exon 12 går ofta med hyperproliferation enbart i erytropoesen. Det kan alltså klinisk vara svårt att skilja från sekundär erythrocytos eftersom JAK-2 V617F-mutation saknas. Totalt 3–5 procent av PV-patienter bär på denna mutation.

Ett problem är att den metod som finns i dag endast har en känslighet på 5–20 procent. För att öka känsligheten fick vi dock lära oss en del användbara knep. I stället för att skicka DNA kan analysen utföras på RNA. Gamla metoder som koloniväxt ska heller inte glömmas bort. Dels är ju växt av kolonier utan erythropoetin tecken på PV och dels kan DNA eller RNA prepareras från kolonierna för att få en ökad känslighet.

När det gäller diagnostiken av primär myelofibros (PMF) och ET kan detektion av MPL w515-mutation vara till hjälp. 5–10 procent av PMF och 1 procent av ET-patienterna bär på denna mutation. Vid PV däremot hittas den "aldrig". Metoden finns dock inte tillgänglig på alla laboratorier i Sverige.

Slutligen fick vi webbadressen till COST (European cooperation in science and technology), ett nätverk av experter inom molekylär diagnostik vid MPN, www.mpneuronet.eu.

LIVSKVALITET MED MPN

• **Peter Johansson**, överläkare, Medicinkliniken, Uddevalla sjukhus, berättade om arbetet med att bringa klarhet i hur MPN-patienterna egentligen mår. I somras publicerades ett nytt livskvalitetsprotokoll, MPN-SAF (symtom assessment form). Detta är mer inriktat på MPN-relaterade symtom än andra validerade livskvalitetsprotokoll såsom EORTC-QLQ-C30.





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 en 6-månadersdepot som minskar patientens behov av sjukhusbesök och sparar tid och resurser för vården^{3,4}.

PROCREN[®]
DEPOT
LEUPRORELIN

Nu kan vi även erbjuda ett mer personligt stöd

Nu tar vi ytterligare ett steg. Med vår nya webbsida livetmedprostatacancer.se kan vi även 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.

Vill du veta mer om styrkorna med Procren Depot och vår nya webbsatsning för patienter och anhöriga, kontakta oss eller gå in på:

www.livetmedprostatacancer.se

Procren[®] Depot (leuprorelin), Rx, F, L02AE02, SPC 2010-11-12. Indikationer: Lokalt avancerad samt metastaserande prostatacancer som alternativ till kirurgisk kastration. Neoadjuvant eller adjuvant behandling vid strålterapi till patienter med lokalt avancerad prostatacancer eller lokaliserad prostatacancer av intermediär- eller högrisktyp. Adjuvant behandling efter radikal prostatektomi till patienter med hög risk för recidiv, exempelvis som lymfkörtel-engagemang. 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, 11,25 mg samt 30,0 mg, pulver och vätska till injektionsvätska, suspension. Procren Depot 3,75 mg, 11,25 mg samt 30,0 mg, pulver och vätska till injektionsvätska, suspension i förfylld spruta 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. 4. Tunn UW, et al. Prostate Cancer and Prostatic Diseases; e-pub 25 nov 2008.



”Hela torsdagsförmiddagen ägnades åt myeloproliferativa neoplasier (MPN) ur olika perspektiv.”

Studien visade att MPN-SAF korrelerade väl med EORTC-QLQ-C30 och är det protokoll som nu används i de flesta nya studier med JAK-2-hämmare. 402 patienter ingick totalt i denna valideringsstudie varav 114 från Sverige.

Dessa 114 har nu studerats vidare av Peter Johansson och medarbetare med frågan om det finns en korrelation mellan livskvalitet och kliniska parametrar vid MPN. Resultaten är under publicering i Leukemia and Lymphoma. 88 procent av patienterna angav trötthet och en majoritet av patienterna hade nedsatt livskvalitet. Sämst mätte patienter med PMF. Stigande ålder korrelerade med bland annat trötthet, yrsel, koncentrationsproblem och viktneigång.

Behandling, sjukdomsduration och blodvärden korrelerade dock inte signifikant med någon av livskvalitetsparametrarna, förutom högt Hb som befanns ha ett samband med nedstämdhet!

Peter Johansson och hans medarbetare slår sig dock inte till ro med detta. En prospektiv studie, på 180 patienter, med inklusion vid diagnos startades

2009. En första utvärdering av de 101 patienter som hittills inkluderats visar att PV-patienterna mår sämre än både PMF- och ET-patienterna.

I denna population kunde heller ingen skillnad påvisas mellan livskvalitet hos PMF- och ET-patienter. Detta är ju klart överraskande men kan förklaras av det låga antalet PMF-patienter i materialet och den diagnostiska förskjutning som gjorts sista åren där vi i PMF även inkluderar prefibrotisk ET.

Ytterligare en studie är på gång. Frågan är ju hur gemene man egentligen mår! MPN-SAF ska nu undersöka detta hos en köns- och åldersmatchad frisk befolkning. Vi ser med spänning fram mot dessa resultat.

MPD-VÅRDPROGRAM

• Förmiddagen fortsatte med att docent Björn Andreasson, Medicinkliniken, Uddevalla sjukhus, lotsade oss genom det nordiska vårdprogrammet och belyste den bekymmersamma situationen med transformation.



Vid PV är det mycket viktigt att identifiera hög- respektive lågriskpatienter. Riskfaktorerna är ålder över 60 år, tidigare trombos och TPK (trombocyt-partikelkoncentration) över 1 500. Dessutom har det visats att total-LPK (leukocytplasmakoncentration) högre än 13 också minskar överlevnaden.

Till alla PV-patienter rekommenderas ASA-preparat och ett EVF-värde (erytrocytvolymfraction) på under 0,45. Cyto-reduktiv behandling ska ges till högriskpatienter enligt riktlinjerna ovan. Som alltid är det dock viktigt att titta på helheten och kriterierna för hög och lågrisk kan och ska inte följas slaviskt.

B-symtom som tyder på progress, svårigheter att genomföra eller tolerera venesection (blodtappning) eller samtidig kardiovaskulär sjukdom kan vara faktorer som gör att cyto-reduktiv behandling är aktuell även om patienten är under 60 och har TPK under 1500.

Som tidigare rekommenderas i första hand pegylerat interferon till patienter under 60 och hydroxyurea till patienter över 60.

Vad gäller ET är utredningen inte alltid lika rättfram. Det är inte lika lätt att hitta en klonal genetisk markör vid detta tillstånd och vid avsaknad av en tydlig benmärgsbild kan det ibland vara svårt att differentiera mot reaktiv trombocytos. Det räcker dessutom numera med en kvarstående ökning med TPK

NU TILLGÄNGLIGT: Endos IVEMEND® 150 mg

Starta med antiemetisk regim som inkluderar **Endos IVEMEND med 5 dagars prevention**

Hjälp till att förebygga cytostatikainducerat
illamående och kräkningar innan de uppstår

**EMEND och IVEMEND ges som en del av
kombinationsterapi med följande indikationer:**

- Profylax mot tidigt och sent illamående och kräkningar vid högemetogen cisplatinbaserad cytostatikabehandling vid cancer hos vuxna.
- Profylax mot illamående och kräkningar i samband med måttligt emetogen cytostatikabehandling vid cancer hos vuxna.

EMEND (aprepitant) Antiemetikum efter kemoterapi – substans P-antagonist (Rx; F; SPC Januari 2010) hård kapsel 80 mg, 125 mg, 80 mg + 125 mg. **Dosering EMEND:** Dag 1: Emend 125 mg oralt en gång dagligen en timme före påbörjande av cytostatikabehandling. Dag 2 och 3: Emend 80 mg oralt dagligen.

IVEMEND (fosaprepitant) Antiemetikum efter kemoterapi – substans P-antagonist (Rx; EF; SPC September 2010) Pulver till infusionsvätska 150 mg. **Dosering IVEMEND:** Dag 1 (endast): IVEMEND 150 mg administreras som infusion under 20-30 minuter och inleds cirka 30 minuter innan cytostatikabehandling.

Kontraindikationer: Överkänslighet mot fosaprepitant, aprepitant, polysorbat 80 eller något annat hjälpämne. EMEND/IVEMEND skall ej administreras samtidigt med pimozyd, terfenadin, astemizol eller cisaprid. Aprepitants respektive fosaprepitants hämning av cytokrom P450 isoenzym 3A4 (CYP 3A4) kan resultera i förhöjda plasmakoncentrationer av dessa läkemedel, vilket eventuellt kan orsaka livshotande reaktioner.

Graviditet och Amning: (B:2 och IVa) EMEND/IVEMEND skall användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt. De potentiella effekterna på reproduktion av förändringar av neurokininregleringen är okänd. Amning rekommenderas inte under behandling med EMEND/IVEMEND eftersom data saknas på människa.

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



Box 7125, 192 07 Sollentuna, 08-578 135 00

EMEND® (aprepitant, MSD) **IVEMEND®** (fosaprepitant dimeglumin, MSD)

Prevention från start



på mer än 450×10^9 /liter för att uppfylla ett av de fyra diagnoskriterierna.

Även vid ET gäller att bestämma om patienten är hög- eller lågrisk. Riskfaktorer är ålder över 60, tidigare tromboembolism och TPK över $1\,500 \times 10^9$ /liter. Samma sak som för PV, och alla andra tillstånd, gäller förstås här. Titta på patienten! Det kan vara svårt att förklara för patienten att behandling ska påbörjas på 60-årskalaset!

Det är viktigt att titta på den totala kardiovaskulära riskprofilen. När det gäller cytoreduktiv behandling rekommenderas även här, i första linjen, pegy-

lerat interferon under 60 år och hydroxyurea till dem över 60 år.

- ET-avsnittet avslutades med att ST-läkare **Maria Ljungqvist**, Södersjukhuset, Stockholm, drog ett fall som belyste ET och trombositproblematik.

Diagnosen PMF innebär i WHO-klassifikationen från 2008 att retikulnökning inte är ett måste. Det leder till att patienter som tidigare fick diagnosen ET nu får diagnosen prefibrotisk PMF. Vad gäller prognosen finns nu också ett reviderat poängsystem, från 0–3. Riskfaktorer är ålder över 65, Hb under 100,

LPK över 25 och blaster i perifert blod högre än eller lika med en procent.

Vid PMF är det viktigt att tänka på allogen stamcellstransplantation, allo-SCT! Om patienten inte är aktuell för SCT, saknar indikation eller inte bedöms transplanterbar, rekommenderas i första hand pegylerat interferon, i andra hand hydroxyurea.

Vid transformation till AML är prognosen oerhört dystert med en medelöverlevnad på mindre än sex månader. Risken för transformation är betydligt större vid PMF än vid ET/PV. Risken för AML-utveckling ökar om patienten behandlats med den radioaktiva fosforisotopen P-32.

Hydroxyurea ökar däremot inte risken för transformation. Vid AML sekundärt till MPN ska AML-induktion ges om patienten planeras genomgå allogen stamcellstransplantation (allo-SCT). Överlevnaden efter allo-SCT är inte sämre för gruppen sekundär AML jämfört med gruppen de novo AML.

Hos patient där remission är målet, men inte transplantation, kan Vidaza vara ett alternativ.

NYA OCH GAMLA TERAPIER

- Docent **Jan Samuelsson**, Södersjukhuset, Stockholm, gick igenom de vanligaste terapierna vid MPN. Hydroxyurea är ett ofta väl tolererat läkemedel. Dock rapporteras bensår hos 5–10 procent. Det finns även en ökad risk för hudcancer, men inte ökad leukemirisk. Däremot förhindras inte leukemiutveckling och hos en stor grupp patienter förebyggs inte heller myelofibros.

Vid behandling med pegylerat interferon ses en nergång i allelbörda av muterad JAK-2-gen och hög andel såväl kompletta som partiella molekyllära remissioner vid såväl PV som ET. Dessa remissioner kan vara långvariga och dessutom kvarstå även efter utsatt behandling. I sin pegylerade form verkar interferon dessutom tolereras i samma omfattning som hydroxyurea.

Så var det då JAK-2-hämmarna ...

Teoretisk nackdel med JAK-2-hämmarna är att JAK-2 V617F-mutation inte är den primära roten till det onda vid MPN. Att hämma denna mutation kommer därför inte att påverka stamcellskompartment.

Vad gäller praktisk erfarenhet av JAK-2-hämmare är den fortfarande begränsad. Vad som setts hittills på minussidan är sammanfattningsvis att anemi inte förbättras, JAK-2-bördan inte minskar nämnvärt, benmärgsfibrosen inte minskar och att anemi och trombocytopeni grad 3–4 i vissa studier ligger så högt som 30 procent.

På plussidan finns en snabb reduktion av mjältstorlek och sjukdomssymtom som klåda och nattliga svettningar. Symtom som för patienten kan vara mycket viktiga att komma åt.

Mer finns att lära när det gäller JAK-2-hämmarna och hur vi ska använda dessa.

TRANSPLANTATION VID MYELOFIBROS

- ST-läkaren **Johanna Abellsson**, Medicinkliniken, Uddevalla sjukhus, redogjorde för det arbete som hon tillsammans med Björn Andreasson och med stöd av nordiska MPN-gruppen nyligen publicerat i tidskriften BMT (Bone Marrow Transplantation).

De har följt 92 patienter med myelofibros som genomgått allo-SCT mellan 1982–2004. Myeloablative konditionering (MAC) gavs till 40 patienter och reducerad konditionering (RIC) till 52 patienter. Patienter som erhöll MAC var yngre än RIC-gruppen men efter åldersjustering framstod RIC-konditionering som den mest fördelaktiga förbehandlingen.

Bland patienter som erhöll RIC var överlevnaden bäst för patientgruppen över 60 år där tioårsöverlevnaden var nära 80 procent. Typ av donator påverkade inte överlevnaden. Femårsöverlevnaden var 49 procent i MAC-gruppen och 59 procent i RIC-gruppen. Patienter som behandlades med RIC uppvisade också signifikant mindre problem med akut GVHD.

Relaterat till Lillescore innebar ett högre score en minskad överlevnad fem år efter stamcellstransplantation. Lillescore 0, 1 och 2 hade fem år efter stamcellstransplantation en överlevnad på 70, 59 respektive 41 procent.

Sammanfattningsvis vid myelofibros bör RIC användas framför MAC, patienter under 60 år klarar sig bättre efter stamcellstransplantation och ökat Lillescore innebär ett sämre utfall efter transplantation.

Glöm inte att tänka på transplantation i tid!

- Docent **Mats Merup**, Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge, berättade om INCA och MPN. Under 2008 och 2009 registrerades totalt 824 MPN-patienter i Sverige. Förvånande är att incidensen skiljer sig åt mellan olika regioner. Oklart vad detta beror på. Möjligen en underrapportering från en del sjukhus. MPN är ju inte bara en patologisk diagnos och det krävs att kliniker "flaggar" för att MPN-diagnos föreligger och aktiverar registreringen i INCA. Någon påminnelse från patologen kommer inte alltid att dyka upp. Detta kan säkert göra att registrering ibland missas.

Vad gäller ålder ligger den oftast mellan 60–75 år, men även yngre och barn finns registrerade. Cirka en tredjedel av patienterna, framförallt de med PV och ET, får komplikationer i form av trombos eller blödningar. Oftast handlar det om stroke och hjärtinfarkt.

HEMOFAGOCYTOS

- Professorn och barnonkologen **Jan Inge Henter**, Karolinska universitetssjukhuset, Solna, som i decennier varit engagerad i forskning inom HLH (hemofagocyterande lymfohistocytos), öppnade våra ögon för denna sannolikt översedda diagnos. ST-läkarna **Annika Burman**, Cancercentrum, Norrlands universitetssjukhus, Umeå och **Ulrik Overgaard**, Hematologiska kliniken, Skånes universitetssjukhus, Lund, presenterade varsitt fall. HLH kan indelas i familjär eller förvärvad form. Det sistnämnda då framförallt kopplat till reumatisk sjukdom, hematologisk malignitet eller svår infektion. Symtom och laboratoriefynd vid HLH orsakas av hypercytokinemi som leder till feber, cytopenier, hypertriglyceridemi och ibland, men inte alltid, hemofagocytos.

Infiltration av makrofager kan leda till hepatosplenomegali. Nya tilläggs-kriterier för sjukdomen är även minskad NK-cellsaktivitet, hög löslig IL-2-receptor och högt ferritin. Bakomliggande mekanism är kortfattat en defekt apoptosreglering som leder till cellackumulering av framförallt defekta makrofager.

Flera gendefekter som leder till familjära former av HLH finns beskrivna. Be-

handlingen består av en kombination av etoposid, ciklosporin, dexametason och intratekalt metotrexat. Allo-SCT ska också övervägas.

APLASTISK ANEMI

- **Per Ljungman** berättade vidare om förvärvad aplastisk anemi (AA). En mycket ovanlig sjukdom där incidensen i Sverige ligger på 1,5 patienter per miljoner invånare per år. En överraskande drastisk ökning i incidensen i Stockholmsområdet sågs häromåret. Förklaringen dolde sig i en kreativ diagnoskodning där cytostatikainducerad aplasi blev till förvärvad aplastisk anemi. Så kan det gå!

Nu är dock incidensen åter nere på den förväntade. Antalet sjukdomsfall varierar i övrigt något från land till land möjligen beroende på olika miljöexpositioner, där bland annat Thailand och Mexico är högincidensländer. När det gäller bakomliggande mekanismer tros dessa medieras via autoimmunitet, korta telomerer och/eller virusinfektioner. Vi fick se intressanta kurvor som visade på hur kort telomerlängd både ökar relapsrisk och minskar överlevnaden.

Per Ljungman tog oss igenom utredning, riskstratifiering och behandlingsvalen bestående av allogen stamcellstransplantation kontra immunsuppression. Spännande data tyder på högre överlevnad vid användning av häst-ATG (antitymocytglobulin) jämfört med kanning-ATG. Tyvärr är det i nuläget mycket svårt att få tillgång till häst-ATG.

Svenska allo-gruppen arbetar just nu med att ta fram ett nationellt vårdprogram för AA.

NOMENKLATURÄNDRING ITP

- **Honar Cherif**, överläkare, verksamheten för hematologi, Akademiska sjukhuset, Uppsala, höll en koncis och välstrukturerat föreläsning om ITP (idiopatisk trombocytopen purpura). På 45 minuter hann han ta oss igenom nomenklaturändringar (idiopatisk trombocytopen purpura till immunologisk trombocytopeni), nya teorier avseende patofysiologin bakom ITP och behandlingsstrategier med traditionella och nyare terapier.

Intressanta budskap var bland annat att flertalet av megakaryocyterna hos ITP-patienter uppvisar elektronmikro-

skopiska tecken på apoptos och att trombopoetinproduktionen är normal även hos ITP-patienter med TPK lägre än 30.

Vi fick också lära oss att inte bara blödningsbenägenheten utan även paradoxalt nog trombosrisken är ökad hos ITP-patienter. Utrednings- och behandlingsstrategier gicks igenom med en för klinikern praktisk approach. Honar påpekade vikten av att inte bara titta på trombocyttallet. Det är av största vikt att även väga in ålder, livsstil och övriga riskfaktorer inför val av såväl behandling som behandlingsmål.

Han gick igenom evidensen bakom behandlingsregimer med exempelvis puls-dexametason, rituximab, IvIg och trombopoetinanaloger, TPO-analoger.

Rituximab har en hög remissionsinducerande effekt, tyvärr ser det i tillgängliga data ut som om flertalet av patienterna recidiverar inom två år. Rekommendationen är således fortfarande splenektomi före rituximab.

TPO-analogerna är ett lovande behandlingsalternativ, som dock inte leder till remission. Avslutas behandlingen recidiverar trombocytopenin inom dagar till veckor. De allra flesta patienterna svarar dock på denna behandling och de två läkemedel som nu finns tillgängliga på marknaden är ett viktigt tillskott i terapiarsenalen.

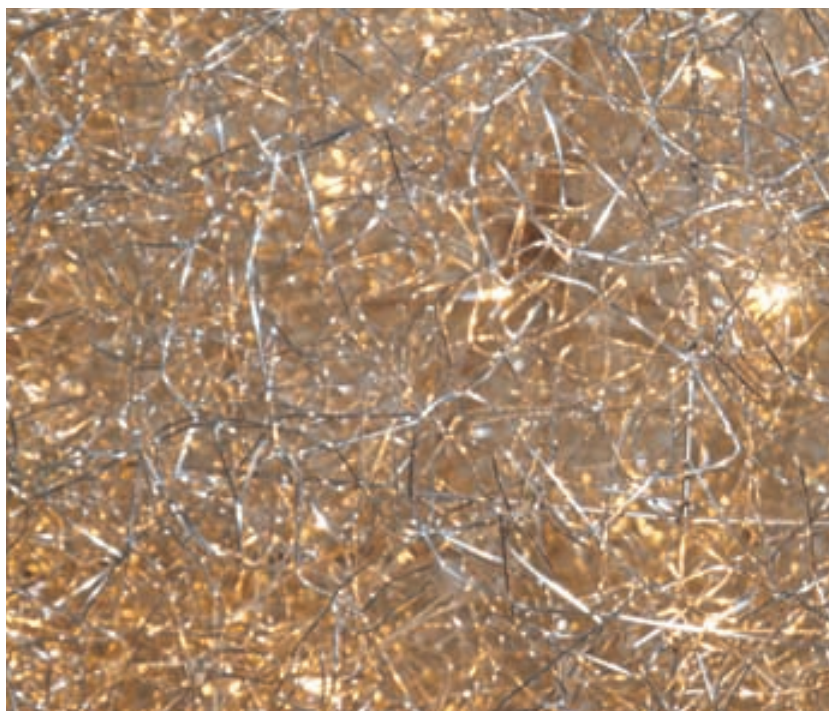
Indikationen är splenektomerade patienter, refraktära mot kortison eller där kortisondoserna inte går att få ner till acceptabla nivåer.

För en mer heltäckande läsning om ITP rekommenderas de nationella ITP-riktlinjerna och "ASH guidelines for ITP" (Blood 2011;117: 4190-4207).

CASTLEMANS SJUKDOM

Ett mörkt fält för många hematologer är säkert Castlemans sjukdom. **Anna Laurell** överläkare, Onkologikliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala, kastade ljus över denna entitet som få hematologer träffat på i sin kliniska vardag. På tal om ljus har man sällan sett PET-CT-bilder med så kraftiga upptag som på de bilder vi fick se på en multicentrisk variant av Castlemans sjukdom.

Sjukdomen kan kliniskt delas in i unicytrisk och multicentrisk. Histologiskt finns hyalin vaskulär typ och plasmacellstyp. De förstnämnda har ett typiskt histopatologiskt utseende med



"I somras publicerades ett nytt livskvalitetsprotokoll, MPN-SAF. Detta är mer inriktat på MPN-relaterade symtom än andra validerade livskvalitetsprotokoll."

"lökskal" av expanderad mantelzon runt ett atrofiskt germinalcentra. Ett vinkelrätt inväxande kärl ger en bild som för tankarna till en "slickepinne" av polkagristyp.

Patogenesen är en icke-malign, polyklonal, proliferation av B-lymfocyter och plasmaceller. Proliferationen leder till lymfkörtelförstoring på en eller flera lokaler. Vid multicentrisk variant ses oftare HIV- eller HHV8-positivitet.

Vid sjukdomen ses en ökad IL-6- och VEGF-produktion. Vid enbart en engagerad lokal botar ofta kirurgi. Vid den multicentriska varianten är prognosen dock mycket dålig med en total överlevnad på två år. Olika behandlingsmöjligheter är bland annat rituximab, kemoterapi, anti-IL-6, VEGF-hämmare och antiviral terapi.

HODGKINS LYMFOM

Ann-Sofie Johansson, överläkare, Cancercentrum, Norrlands universitetssjukhus, Umeå, berättade om Hodgkins lymfom och sena biverkningar av be-

handling. Cirka 160–170 patienter/år insjuknar varje år i Sverige i denna typ av lymfom. Medianåldern är lägre än vid andra lymfom och ligger runt dryga 50 år. Frekvensen bot ligger mycket högt även vid avancerade stadier. Detta betyder att patienter med Hodgkins lymfom ofta lever lång tid efter den givna behandlingen.

I dag finns i Sverige cirka 3 500 patienter som genomgått behandling för Hodgkins lymfom. Ann-Sofie refererade till den avhandling som kollegan Anne Andersson lagt fram nu under 2011 (se artikel sidan 70).

Hon har där tittat på långtidseffekter efter Hodgkinsbehandling. 6 946 patienter ingick i studien. 781 av dessa utvecklade sekundära maligniteter, framförallt i bröst och lunga. Även risken för hjärtsvikt och kranskärslsjukdom befanns ökad och var som störst hos dem som fått behandling i unga år.

En ökad familjär belastning avseende hjärtsjukdom ökade risken ytterligare. Vad gäller infektioner kunde också visas



att denna patientgrupp har en ökad infektionsbenägenhet som kvarstår mer än 20 år efter behandling. Framförallt sågs denna ökade risk hos dem som genomgått splenektomi.

De patienter som ingick i studien genomgick behandlingen mellan 1965–96. Stora strålfält ingick då i terapin och många genomgick splenektomi som led i stadiindelningen. Sedan dess har flera studier gjorts med fokus att minska toxicitet och bibehålla effekt.

Sammanfattningsvis kan sägas att såväl strålbehandling som cytostatikamängd har reducerats. Pågående randomiserade studier, HD 16 och RATHL, har som främsta uppgift att undersöka om utvärdering med PET-CT under behandlingens gång kan hjälpa till att identifiera vilka patienter som ska ha mer respektive mindre av såväl cytostatika som strålterapi.

Rätt mängd behandling till varje patient, helt enkelt!

På så vis kan sägas att framtiden redan är här. Förhoppningsvis kommer dagens patienter med Hodgkins lymfom inte behöva uppleva komplikationer till sin behandling i lika stor grad som tidigare. Det gäller ju förstås att ta hand om dem som redan fått den "gamla" behandlingen.

Arbete pågår med att lägga upp ett program för hur dessa patienter ska följas.

KULTURKROCK OCH SJUKVÅRD

- **Anne Sjögren**, sjuksköterska från Rosengrenska stiftelsen, Göteborg, höll en föreläsning som berörde och gav upphov till eftertanke. Tillsammans med Henry Ascher startade hon 1998 Rosengrenska stiftelsen, vilket är en ideell verksamhet som hjälper gömda flyktingar, så kallade papperslösa. Stiftelsen har tillgång till alla typer av medicinsk personal som papperslösa kan få kontakt med via en jourtelefon.

Hon beskrev mottagningar i kyrkor och förmedling av vård inom den ordinarie sjukvården. Vi fick höra om situationer som är svåra, för att inte säga omöjliga, att föreställa sig. De grymheterna som människor utsätts för i krig går inte riktigt att ta in.

Att människor med bakgrund i ett krigshärjat område har svårt att lita på och söka sig till myndigheter är däremot

lätt att begripa. Detta leder många gånger till en rädsla för att uppsöka vård, även vid mycket svår sjukdom. Ett enormt lidande som sker i det gömda.

Det är också vanligt att förlösningar sker gömt från samhället. Förutom rädslan för myndigheter finns många andra problem att övervinna. Språksvårigheter, okunskap hos oss i vården och också det faktum att Sverige inte har klara nationella beslut kring vården av papperslösa.

Lokala beslut på sjukhusnivå är oftast det som gäller. Dessutom kan rena praktikaliteter som datasystem och kontaktvägar krångla till det hela. I vår organiserade sjukvård bör helst personnummer och adress kunna knappas in i journalen.

I Sverige antas upp till 30 000 människor leva som papperslösa. Cirka 100–300 personer per vecka får vård av olika frivilligorganisationer. Enligt svensk lag skall papperslösa betala full kostnad för all vård. Enligt Anne Sjögren är Sverige internationellt sett ett av de sämsta länderna när det gäller vård till papperslösa.

ALLO-SCT VID LÅGMALIGNA LYMFOM

• Docent **Hans Hagberg**, Onkologikliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala, talade om allo- SCT vid lågmaligna lymfom. En behandling som används i mycket liten skala. Behovet av transplantation har också ytterligare minskat under senare år eftersom primär- och recidivbehandling blivit allt bättre.

I primärbehandlingen har framförallt inträdet av rituximab och bendamustin varit viktiga tillskott till behandlingen. I recidivsituationen är även där rituximab viktigt liksom zevalin tillsammans

med behandlingsregimen BEAM före stamcellsstöd.

Dessa förbättringar av behandlingen gör att beslutet om allogen stamcells-transplantation ofta kan skjutas på framtiden. Risken är ju förstås att patienten hinner bli för gammal för att genomgå allo-SCT.

Graft versus leukemia-effekten (GVL) är mycket stark vid follikulära lymfom och recidiv efter allo-SCT är mycket sällsynt. Siffror från MD Andersson i USA visar på en total överlevnad på 85 procent och 83 procent progressionsfri överlevnad 96 månader efter allo-SCT. Ökade risker för patienten ses vid användning av myeloablative konditionering jämfört med reducerad. Andra viktiga faktorer för att transplantationen ska lyckas är besläktad givare och att patienten är i komplett remission.

Hans beskrev också pågående forskning avseende behandling med autologa T-celler där odling med retrovirus resulterar i T-celler med mycket hög förmåga att döda CD-19-positiva B-celler. Sideeffekter är tumörlyssyndrom och hypogammaglobulinemi. Fördelen jämfört med allogen stamcellstransplantation är bättre effekt och förstås ingen risk för GVHD.

• **Jan-Erik Johansson** fortsatte med en diskussion om den svåra beslutsprocessen – transplantera eller inte. I de nationella riktlinjerna för follikulära lymfom står att allo-SCT kan övervägas i utvalda fall, vid recidiv efter högdosbehandling. Det gäller alltså att, som alltid, väga för- och nackdelar.

Dåligt performancestatus, komorbiditet och hög ålder talar starkt emot transplantation. Olika poängssystem som Sorror-score och Karnofsky index är här till stor hjälp att på ett strukturerat sätt värdera riskerna med transplantation.

Fortsättningsvis redogjorde Jan-Erik Johansson för transplantationsindikationer vid Hodgkins lymfom och KLL. Vid Hodgkins lymfom ser siffrorna dystra ut. 23 patienter som följdes mellan 2000–2007 visar att 20 procent är i livet sju år efter transplantation. Vad gäller KLL finns indikationen för transplantation endast i högriskgruppen. Med hjälp av allo-SCT kan dock denna grupp få samma totala överlevnad som övriga KLL-patienter.

Efter transplantationen är det mycket viktigt att patienten snabbt uppnår 100 procent donatorceller på T-cellsidan i chimerismen. Cirka hälften av KLL-patienterna har relapserat tre månader efter transplantationen. Om patienten uppnått mer än 90 procent donatorceller på T-cellsidan vid tremånaderskontrollen var relapsfrekvensen 24 procent jämfört med 89 procent om andelen donator T-celler var lägre än 90 procent.

Avslutningsvis kommenterades den spridning av konditioneringar, GVHD-profylax-regimer och uppföljningsrutiner som finns i Sverige. Här arbetar nu den svenska allo-gruppen med att harmonisera den svenska allo-vården.

Det var allt från hematologidagarna för denna gång. Nästa år blir det utbildningsdagar i Stockholm. Då har föreningen dessutom 50-årsjubileum. Välkomna till Stockholm 2012!

ANNA HUGOSSON, ÖVERLÄKARE, MEDICINKLINIKEN, LIDKÖPING

ULRIK OVERGAARD, ST-LÄKARE, HEMATOLOGIKLINIKEN, SKÅNES UNIVERSITETSSJUKHUS, LUND

MARIA LILJEHOLM, ÖVERLÄKARE, HEMATOLOGISEKTIONEN, CANCERCENTRUM, NORRLANDS UNIVERSITETSSJUKHUS, UMEÅ,
MARIA.LILJEHOLM@VLL.SE

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.

Kommentarer från deltagare vid tidigare utbildningstillfällen:

”Relevanta kliniska tillämpningar.”

”Jättebra med blandning av diskussion i små grupper och i helgrupp!”

”Bra arbetsmaterial - Interaktivt.”

”Ett koncept som uppskattas.”



IPULS-nr: 20110097

Utbildningen har granskats och godkänts av IPULS.
Fullständig utbildningsbeskrivning finns på www.ipuls.se

Utbildningen sker löpande under 2010.

För mer information kontakta Eivor Örenmark eller Pernilla Englund, Roche AB via e-post (eivor.orenmark@roche.com; pernilla.englund@roche.com) eller telefon 08-726 12 00.

* **Handledare:** ÖI Tomas Edeklind, Onkologiska kliniken, Centrallasarettet, Växjö, 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, Specialistläkare Ulrika Palenius, Onkologiska kliniken, Skånes Universitetssjukhus, Malmö, ÖI Jan-Henry Svensson, Kirurgkliniken, Kärnsjukhuset, Skövde, Biträdande överläkare Katarina Öhrling, Onkologiska kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna.



Supportive Care i ett **nytt** perspektiv - ett annorlunda möte med visioner inför framtiden på Sheraton Hotel i Stockholm 2-3 februari 2012

Inbjudan är skickad till huvudmännen på onkolog- och hematologkliniker (kopia till läkare).

Önskat är att varje läkare deltar tillsammans med en sjuksköterska. Detta för att få så berikande och bra diskussioner som möjligt under symposiet. Självfallet måste huvudmännen godkänna varje enskilt deltagande.

PROGRAM

Torsdag 2 februari 2012

- 09:30 Registrering och kaffe
- 10:00 **State of the Art: Cancerpatienter överlever – är sjukvården beredd?**
Christoffer Johansen, Danmark
- 11:00 **Oönskade effekter – kan de övervinnas?**
Moderator: Hans Hagberg, Uppsala
Hur påverkas huden? Jan Lapins, Stockholm
Hur påverkas lungan? Hans Hagberg, Uppsala
Hur påverkas tanken? Nina Cavalli-Björkman, Uppsala
Diskussion
- 12:20 Lunch
- 13:20 **Att komma tillbaka till livet efter cancerbehandling: rehabilitering**
Moderator: Curt Peterson, Linköping
Vad kan sjukvården göra? Pia Dellson, Lund
Vad kan Försäkringskassan göra? Claes Lenngerd, Försäkringskassan
Vad kan Arbetsförmedlingen göra? Siri Persson, Arbetsförmedlingen
Rehabiliteringskedjan – förutsättningar i praktiken, Leif Westerlind, Socialdepartementet
Diskussion
- 15:30 Kaffé
- 16:00 **Kan patienten själv påverka sin prognos – vad är visat?**
Moderator: Åke Berglund, Uppsala
Kost & vikt? Peter Nygren, Uppsala
Yoga & mindfulness? Elisabeth Kenne Sarenmalm, Göteborg
Fysisk aktivitet? Inger Thune, Oslo, Norge
Diskussion
- 17:20 Avslutande ord för dagen (Middag runt kl 19:30)

MSD tillämpar överenskommelsen mellan LIF och Sveriges kommuner och landsting. MSD tillåts således betala maximalt 50% av kostnader för resa, kost och logi.

Fredag 3 februari 2012

- 08:30 **Bearbeta cancersjukdom tillsammans med andra**
Moderator: Jonas Bergh, Stockholm och Manchester
Sociala medier i vården – hot eller möjlighet? Sara Natt och Dag, Stockholm
Varför bloggar vi? Svetlana Lagerkrantz, Stockholm
Diskussion
- 09:45 Kaffé
- 10:15 **Debatt – Hur ska vi rehabilitera 300 000 som lever med cancer?**
Moderator: Sussanne Börjeson, Linköping
Pro – Inger Nordmark, Uppsala
Con – TBD
Diskussion/Summering
- 11:15 **Regionala cancercentrums uppgift att stärka cancerrehabiliteringen – förväntningar från regeringen och patienterna?** Hans Starkhammar, Linköping
- 12:15 Avslutande ord och lunch



IPULS har granskat och godkänt denna utbildning. Fullständig utbildningsbeskrivning finns på www.ipuls.se. IPULS-nr: 20110319

**För ytterligare information och anmälan kontakta
MSD via e-post: anna.liljehall@merck.com**



08-578 135 00

NY ERA



Adds Life
Zytiga[®]
abiraterone acetate

Janssen introducerar ZYTIGA[®], den första
**selektiva androgen-
biosynteshämmaren...**



...därför att vid metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC)
kan även låga koncentrationer av androgen främja tumörtillväxt.¹⁻⁵

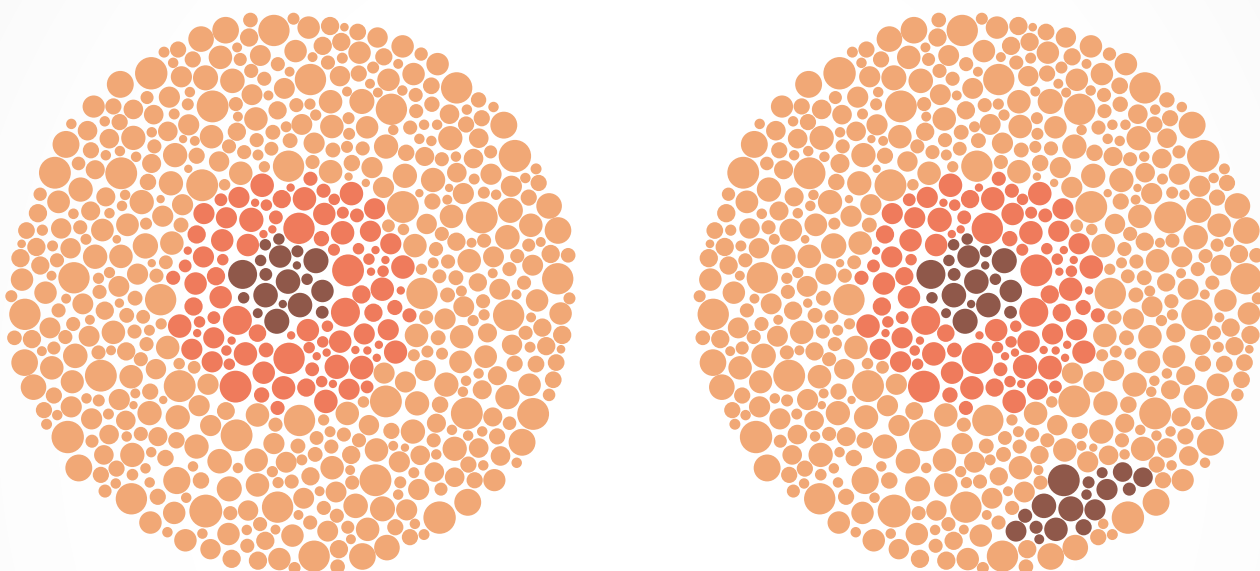
Referenser: 1. Gregory CW et al. Cancer Res 2001; 61: p2892-2898. 2. Holzbeierlein J et al. Am J Path 2004; 164 (1): p217-227.

3. Yu S-Q et al. Asian J Androl 2009; 11 (1): p39-48. 4. Corey E et al. LuCaP 35: Prostate 2003; 55 (4): p239-246. 5. Loberg RD et al. Urol Oncol 2006; 24 (2): p161-168. 6.

ZYTIGA[®] (abirateronacetat) Tablett: ZYTIGA 250 mg tablett. Vita till benvita, ovala tablett, präglade med AA250 på en sida. Varje tablett innehåller 250 mg abirateronacetat. Den rekommenderade dosen är 1000 mg (fyra tablett på 250 mg) dagligen som en engångsdos, som inte får tas tillsammans med mat. ZYTIGA ska användas tillsammans med lågdos prednison eller prednisolon. Den rekommenderade dosen av prednison eller prednisolon är 10 mg dagligen. **ATC-kod:** L02BX03 Receptbelagt. F. Ej förmån. **Indikation:** ZYTIGA är tillsammans med prednison eller prednisolon indicerat för behandling av metastaserad kastrationsresistent prostatacancer hos vuxna män vars sjukdom har progredierat under eller efter en docetaxelbaserad kemoterapiregim. **Trafikvarning:** ZYTIGA har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Datum för senaste översyn av SPC 2011.09.05. För fullständig produktinformation, se www.fass.se

Janssen-Cilag AB Box 7073, SE-192 07 Sollentuna, Sweden, Tel +46 8 626 50 00, Fax +46 8 626 51 00, www.janssen.se

Rätt test för rätt diagnos



Och rätt diagnos ger rätt behandling. Missa inte en HER2-positiv bröstcancer.

HER2-positiv bröstcancer innebär en sämre prognos jämfört med HER2-negativ bröstcancer avseende såväl återfall som överlevnad.^{1,2} Herceptin® [trastuzumab] kan förändra detta. Ett års adjuvant behandling med Herceptin® ger signifikant lägre risk för återfall samt förlängd överlevnad vid tidig HER2-positiv bröstcancer.^{3-8*} Även vid metastaserad sjukdom förlänger Herceptin® signifikant överlevnaden.^{9*}

Omkring 15% av alla fall med primär bröstcancer är HER2-positiva.¹⁰ När HER2-positiv bröstcancer upptäcks tidigt ger ett års behandling med Herceptin® en ökad möjlighet till bot.^{3-8*}

Herceptin® [trastuzumab]. (L01XC03, R, F). Indikationer: För behandling av patienter med HER2-positiv metastaserad bröstcancer: • Som monoterapi för behandling av de patienter som har fått åtminstone två kemoterapiregimer mot metastaserad sjukdom. Tidigare kemoterapi måste ha inkluderat åtminstone ett antracyklin- och ett taxanpreparat såvida inte sådana behandlingar är olämpliga för dessa patienter. Hormonreceptorpositiva patienter måste också ha sviktat på hormonterapi, såvida inte sådan behandling är olämplig för dessa patienter. • I kombination med paklitaxel för behandling av de patienter som inte fått kemoterapi mot metastaserad sjukdom och för vilka ett antracyklinpreparat ej är lämpligt. • I kombination med docetaxel för behandling av de patienter som inte fått kemoterapi mot metastaserad sjukdom. • I kombination med en aromatashämmare för behandling av postmenopausala patienter med hormonreceptorpositiv metastaserad bröstcancer som inte tidigare behandlats med trastuzumab. För behandling av patienter med HER2-positiv tidig bröstcancer: • Efter kirurgi, kemoterapi (neoadjuvant eller adjuvant) och strålbehandling (om tillämpligt). • Efter adjuvant kemoterapi med doxorubicin och cyklofosfamid, i kombination med paklitaxel eller docetaxel. • I kombination med adjuvant kemoterapi som utgörs av docetaxel och karboplatin. HER2-testning är obligatoriskt innan behandling påbörjas. Herceptinbehandling bör bara initieras av läkare med erfarenhet av administration av cytostatika. Förpackningar: Pulver till koncentrat infusionsvätska, lösning 150 mg, 1 st injektionsflaska. SPC uppdaterad 2011-06-23. För mer info se www.fass.se.

Referenser: 1. Slamon D et al. Science 1987; 235:177-82. 2. Gonzalez-Angulo AM et al. J Clin Oncol 2009; 27:5700-6. 3. Gianni L et al. Lancet Oncology 2011; 12(3):236-44. 4. Piccart-Gebhart MJ et al. N Eng J Med 2005; 353:1659-72. 5. Perez EA et al. Cancer Res 2009; 69[24 Suppl]:Abstract nr 80. 6. Romond EH et al. N Eng J Med 2005; 353:1673-84. 7. Slamon D et al. Cancer Res 2009; 69[24 Suppl]:Abstract nr 62. 8. Smith IE et al. Lancet 2007; 369:29-36. 9. Marty M et al. J Clin Oncol 2005; 23(19):4265-74. 10. Rydén L et al. Acta Oncol 2009; 48:860-6.

* Jämfört med kontrollgrupper som inte erhållit Herceptin® men i övrigt motsvarande behandlingsregimer.



Roche AB
Box 47327 · 100 74 Stockholm
08-726 12 00 · www.roche.se

