

Onkologi

i sverige •

den oberoende
tidningen för
svensk cancervård

POST-ASCO 2013:
REFERAT från
årets kongress

**Onkologdietister
I FRAMKANT**

**Vilka grupper ska
screenas för ärftlig
pankreascancer?**

Genreglerande DNA-element



FÖREBYGG SKELETTKOMPLIKATIONER HOS PATIENTER MED SOLIDA TUMÖRER¹

- XGEVA® (denosumab) minskade risken för att utveckla en första och efterföljande skelettrelaterade händelser jämfört med zoledronsyra $p < 0,001^{1,2}$

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

INDIKATION: Förebyggande av skelettrelaterade händelser (patologisk fraktur, strålbehandling av skelettet, ryggmärgskompression eller skelettkirurgi) hos vuxna med skelettmetastaser från solida tumörer. För fullständig information vid förskrivning och produktresumé se www.fass.se. Datum för godkännande av produktresumén; september 2013

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

AMGEN

Oncology

1) XGEVA® Produktresumé, Amgen september 2013, www.fass.se 2) Lipton A, et al. Eur J Cancer 2012;48, 3082– 3092, DMO-SWE-AMG-188-2013- September-P

www.amgen.se

XGEVA®
(denosumab)





Åldrandet ritar om vårdkartan

Just tillbakakommen från ett seminarium om morgondagens sjukvårdsmarknad och vårdkonsument blir det naturliga temat för ledaren åldrandet och vården.

Med en allt större andel äldre i befolkningen som skall försörjas av allt färre arbetande – äldre som dessutom ställer allt högre krav på individualiserad behandling, NU! – blir utmaningarna för vårdgivaren större och större. Men den tekniska utvecklingen går i allt snabbare takt och i dag finns det lösningar på det mesta även inom vårdområdet.

Något som är verklighet redan i dag och kommer att vara en självklarhet i morgon är sensorlösningar i form av plåster som mäter till exempel när och hur mycket du rör dig, hur bra och hur länge du sitter och låter dig veta om du sitter fel, ditt blodtryck och hjärtfrekvens. När du åker bil eller cyklar. Hur din sömn är. Lägg till påminnare om när du ska ta din medicin, och möjlighet att notera smärta och biverkningar, med mera. Du som individ äger dina data och kan välja att dela den med den vårdgivare du vill. Här hemma eller utomlands.

I ett lite längre perspektiv kommer vi att se helt nya aktörer på vårdområdet. I mitten av september lanserade Google sin nya satsning, företaget Calico (California Life Company) som ska fokusera på hälsa och välbefinnande, framförallt kring utmaningen med åldrande och dess sjukdomar. Detta kommer att vara spännande att följa. Det kommer att förändra vårdkartan rejält framöver.

I en del länder som drabbats hårt av den senaste ekonomiska krisen i Europa, som Italien och Spanien, har man redan börjat använda en del lösningar för att följa patienter och kunna sätta in resurser när och där det behövs, i stället för att patienterna skall komma in på schemalagda rutinkontroller. Vi får förhoppningsvis möjlighet att återkomma med en artikel om detta längre fram.

I detta nummer håller vi oss till nuet, kikar in i framtiden och bjuder på ett stort block med referat från årets post-ASCO-möte som hölls på Arlanda efter sommaren. Där kan ni läsa om alla nyheter som presenterades inom en rad olika cancerformer. I övrigt hittar ni vår första artikel på engelska, ett antal forskningsinriktade artiklar, en artikel om hur dietisterna på Radiumhemmet jobbar för ett förbättrat näringsintag som samtidigt sparar pengar, och lite till.

Trevlig läsning!

Patrik Gustavsson
Chefredaktör

redaktionsråd



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



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



Elisabet Lidbrink
Överläkare
Radiumhemmet
Karolinska Universitets-
sjukhuset

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

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



Onkologi i Sverige är TS-kontrollerad
Upplaga 9200 exemplar

Om du inte hinna gå på vårt 5-minutersmöte om Herceptin® SC, här kommer det:



Mer av din tid behöver vi faktiskt inte för att berätta om möjligheterna med Herceptin SC. Som att du nu kan genomföra behandlingen vid HER2-positiv bröstcancer med en subkutan injektion på, just det, fem minuter.

Referens: 1. www.apotekhjärtat.se – prisjämförelsen utgår från en medelviktspatient då intravenös behandling doseras enligt vikt och subkutan behandling ges i fast dos oavsett vikt.

Herceptin® SC (trastuzumab). (L01XC03 Rx, EF). Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiskt medel, monoklonal antikropp. **Indikationer:** Herceptin SC (subkutan injektion) bör endast användas till patienter vars tumörer antingen överuttrycker HER2 eller har HER2 genamplifiering påvisad med en tillförlitlig och validerad metod. 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 post-menopausala 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 cyklofosamid, i kombination med paklitaxel eller docetaxel. I kombination med adjuvant kemoterapi som utgörs av docetaxel och karboplatin. I kombination med neoadjuvant kemoterapi följt av adjuvant Herceptin, för lokalt avancerad (inklusive inflammatorisk) sjukdom eller tumörer > 2 cm i diameter. HER2-testning är obligatoriskt innan behandling påbörjas. Herceptinbehandling bör bara initieras av läkare med erfarenhet av administration av cytostatika. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot trastuzumab, murina proteiner, rekombinant humant hyaluronidas (rHuPH20) eller mot något av hjälpämnen. Svår dyspné i vila pga komplikationer av avancerad malignitet eller patienter som är i behov av understödjande syrgasbehandling. **Varningar och försiktighet:** Administrationsrelaterade reaktioner, hjärtkomplikationer. **Förpackningar:** Herceptin SC 600 mg/5 ml injektionsvätska, lösning i fast dos, 1 st injektionsflaska. **Dosering:** Den rekommenderade dosen av Herceptin SC är 600 mg administrerat som en subkutan injektion var tredje vecka. **Innehavare av marknadsföringstillstånd:** Roche AB, Liljeholmsstranden 5, 100 74 Stockholm, 08-7261200, www.roche.se. För fullständig produktinformation se www.fass.se. För prisinformation se www.apotekhjärtat.se. **Senaste produktresumén:** 2013-08-26.



Nutrition

Onkologdietister på Radium-
hemmet i framkant 14
Karin Magnusson

Screening

Vilka grupper ska screenas för
ärfdig pankreascancer? 18
Åke Andrén-Sandberg

Forskning

Kronisk inflammation stärkt
orsak bakom prostatacancer 20
Sabina Davidsson

Genreglerande DNA-element
– En utforskad orsak till
cancer 52
Robert Månsson

Exosomes as markers and
mediators of tumor hypoxia 74
Paulina Kucharzewska

Kolorektal cancer

Stromala kollagener en källa till
nya tumörmarkörer 30
Hanna Nyström

Riskfaktorer

Kända och okända riskfaktorer
bland svenskar 36
*Senada Hajdarevic, Magdalena Lagerlund,
Carol Tishelman, Birgit Holritz Rasmussen
och Sara Runesdotter*

Esofaguscancer

Oxaliplatin lika bra som cisplatin
men tolereras bättre 44
*Andri Papakonstantinou och
Maria Albertsson*

ASCO 2013

Urogenital cancer: Fokus på
de nya terapierna 58
Cecilia Merk

Bröstcancer: Inga stora
överraskningar 60
Tomas Krantz

GI cancer: En hel del
matnyttiga studier 62
Anna Näslund och Birgitta Lindh

Gynekologisk cancer: Nya rön
kan ändra klinisk praxis 64
Anastasios Sofiadou och Kjell Bergfeldt

Lungcancer: Ett brett spektrum
av studier 66
Martin Hellström

Malignt melanom: Nytt mål vid
metastaserande sjukdom 68
Antonis Valachis och Lars Ny

Huvud- och halscancer: Försmak av
morgondagens cancerbehandling
i HPV-åldern 70
Mattias Olin

Sarkom och njurcancer: Klassiska
behandlingsdominerade 73
Andreas Nearchou

Utbildningar/ Stipendier

Nordic Peer Melanoma 81
Onkologidagarna 2014 82

Redaktörens rader 3

Redaktionsråd 4

Notiser 8

Pamorelin (triptorelin)

Vid behandling av avancerad prostatacancer



1 månad
3 månader
6 månader

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

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

05030/p/201202



Ökad användning av kombinerad PET/CT-kamera ger säkrare cancerdiagnostik

Ökad användning av PET/CT-kameror har lett till kortare väntetid mellan diagnos och strålbehandling vid exempelvis cancer i huvud-halsområdet och lungorna. Utvecklingen inom molekylär bilddiagnostik går snabbt framåt. Positronemissionstomografi (PET) kombinerad med datortomografi (CT) används bland annat för att diagnostisera cancer i hals, torax, buk, bäcken och skelett. Fördelen är att man får information om tumörens struktur och spridning och hur aktiv glukosomsättning är.

– Största vinsten med den kombinerade avbildningstekniken är, förutom säkrare diagnostik, att vi kan erbjuda en mer riktad behandling till varje patient. När lungtumörer inte kan opereras kan våra onkologer rikta strålfältet och få en mer precis, botande behandling och samtidigt skona friskvävnad. Dessutom kan vi följa upp effekter av olika behandlingar på ett bättre sätt, säger Cecilia Wassberg, läkare på PET-centrum och Bild- och funktionsmedicinskt centrum. (Källa: Akademiska Sjukhuset)

Ny behandling av långt framskriden prostatacancer får EU-godkännande

Xtandi (enzalutamid) har fått EU-godkännande för behandling av metastaserande kastrationsresistent prostatacancer efter tidigare behandling med cellgifter. Xtandi är det första preparatet i en ny klass av läkemedel, en så kallad androgenreceptorsignaleringshämmare som på ett nytt och anorlunda sätt hämmar funktionen hos den androgena receptorn i prostatacellen på tre olika nivåer. Medicinen blockerar testosteronets bindning till androgena receptorer, förhindrar receptorerna från att röra sig in i cellkärnan och hämmar receptorns bindning till DNA, vilket begränsar produktionen av nya cancerceller. Studier visar att Xtandi hämmar cancercellerna och förlänger patienternas liv med närmare fem månader. (Källa: Astellas Pharma)

Fas-III-studie startas för olaparib

Första patienten har rekryterats till det kliniska fas-III-studien för olaparib, en ny oral PARP-hämmare som utvecklas för behandling av BRCA-muterad äggstockscancer. SOLO-studien (Study of olaparib in ovarian cancer) är utformad för att fastställa nyttan för olaparib som underhållsbehandling i monoterapi i BRCA-muterad äggstockscancer hos patienter som svarar fullständigt eller delvis på första linjens behandling efter platinabaserad kemoterapi (SOLO 1), och vid återfall (SOLO 2). Studiens effektmått är progressionsfri överlevnad. (Källa: AstraZeneca)

Värmebehandling mot njurcancer blir allt vanligare

Värmebehandling med så kallad radiofrekvensablation (RF-ablation) alternativt mikrovågsablation blir allt vanligare som behandling av njurtumörer. Sedan starten 2007 har antalet värmebehandlingar på Akademiska sjukhuset ökat för varje år. Nyligen genomfördes den hundra njurtumörablationen på röntgenavdelningen.

– En fördel med RF-ablation är precisionen, att frisk vävnad skonas. En annan fördel är den korta värdtiden. Patienten kan ofta åka hem dagen efter ingreppet, säger Maria Lönnemark, radiolog på Akademiska sjukhuset, och fortsätter:

– I dag behandlas patienter med radiofrekvensablation en dag i veckan och inflödet av remisser till urologkliniken från sjukvårdsregionen ökar stadigt.

Den ökande användningen av värmebehandling hänger samman med teknikutvecklingen och ökad användning av datortomografi, ultraljud och magnetkamera som gör att allt fler små njurtumörer upptäcks i ett tidigt skede, innan de börjat ge symtom. De små tumörerna upptäcks ofta som bifynd när patienten undersöks av en annan anledning med exempelvis datortomografi.

Eftersom njurtumörer ofta växer långsamt händer det att man väljer att avvakta och kontrollera tumörens eventuella tillväxt med nya datortomografiundersökningar. Beslut om behandling med njurablation tas i samråd med urologer. Det kan till exempel vara ett alternativ när patienten har flera mindre tumörer (1–2 centimeter) eller när patienten är äldre och inte bedöms klara av en kirurgisk operation under narkos.

Behandling med RF-ablation innebär att en eller flera elektroder placeras i tumören. Sedan skickas högfrekvent växelström in i en sluten krets, på samma frekvens som RF-bandet. Växelströmmen gör att joner i tumören sätts i rörelse och friktionsvärme uppstår. När vävnaden upphettas till 55 grader eller mer under cirka fem minuter koagulerar proteiner och tumörcellerna dör. Under hela processen vägleds radiologen av datortomografi.

– Resultaten är goda och vi kommer inom kort att inleda en studie där vi jämför utfallet på längre sikt av kirurgisk operation och RF-ablation, säger Maria Lönnemark. (Källa: Akademiska Sjukhuset)

Magkänsla: Novartis inom NET

Den första och
enda somatostatin-
analogen med
bevisad tumör-
kontroll.¹



Signifikant
förlängd PFS
vid behandling av
avancerad NET i
pankreas.¹



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

Referens: 1. FASS.se – Sandostatin LAR.

Sandostatin LAR (oktreotid, Rx, F). **Indikationer:** Symtomatisk behandling av patienter med funktionella neuroendokrina tumörer i mage, tarm och bukspottskörtel. Behandling av patienter med avancerad neuroendokrin tumör utgående från midgut eller med okänd primär lokalisering där tumör av icke midgut typ har uteslutits. Symtomatisk behandling och sänkning av plasmanivåer av tillväxthormon och IGF-I hos patienter med akromegali där kirurgisk behandling, strålning eller dopaminagonister ej gett tillfredsställande resultat eller bedömts olämpliga. **Dosering:** Får endast ges som djup intragluteal injektion. Initialdos 20 mg med 4 veckors intervall i 3 mån. Dosen justeras därefter beroende på serumkoncentration av tillväxthormon, IGF-I och kliniska symtom. **Förpackning:** Pulver (10, 20 och 30 mg) och vätska till injektionsvätska, suspension. För pris, se www.fass.se. Produktresumén uppdaterad 2012-08-15. ATC-kod HOICB02. För fullständig information se www.fass.se.

Afinitor: R F ATC kod: L01XE10. **Indikationer:** Hormonreceptorpositiv avancerad bröstcancer. Afinitor är indicerat för behandling av hormonreceptorpositiv och HER2/neu-negativ avancerad bröstcancer hos postmenopausala kvinnor utan symtomatisk visceral sjukdom i kombination med exemestan i samband med recidiv eller sjukdomsprogress efter tidigare behandling med en icke-steroid aromatishämmare. Neuroendokrina tumörer med ursprung från pankreas. Afinitor är indicerat för behandling av inoperabel eller metastaserande, väl eller måttligt differentierade, neuroendokrina tumörer med ursprung från pankreas hos vuxna med progredierad sjukdom. Njurcellscancer Afinitor är indicerat för behandling av patienter med avancerad njurcellscancer, där sjukdomen har progredierat under eller efter behandling med VEGF-hämmare. **Beredning:** tablett 5 och 10 mg. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot rapamycinderivat. Graviditet. **Varningar och försiktighet:** Afinitor har immunosuppressiva egenskaper. Afinitor rekommenderas endast hos patienter med svår leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh C) om den potentiella nyttan överväger risken. Afinitor skall ej ges 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. Afinitor kan påverka njurfunktionen. För ytterligare information beträffande: pris, dosering, varningar, försiktighet, biverkningar och hantering se, www.fass.se. Senaste översyn av Produktresumé 2012-12-18.

Nu finns första läkemedlet mot avancerad basalcelskancer i Sverige

Erivedge (vismodegib) har som första läkemedelsbehandling mot avancerad basalcelskancer, fått EU-godkännande. Avancerad basalcelskancer är en ovanlig men svår form av hudcancer som kan ge allvarliga konsekvenser.

– Detta är riktigt goda nyheter för alla patienter som lider av avancerad basalcelskancer. Dessa patienter har tidigare inte haft någon läkemedelsbehandling alls att tillgå, säger Johan Hansson, docent, överläkare, Onkologiska kliniken, Radiumhemmet, Karolinska universitetssjukhuset, Solna.

Erivedge är en ny lovande behandling som har visat sig krympa stora tumörer som kan sitta till exempel i ansiktet på ställen som är svåra eller omöjliga att operera.

– Ögonnära basalcelskancer kan växa in i ögonhålan. Den kräver då mycket komplicerad kirurgi och kan leda till förlust av både öga och syn. Nu kan de slippa att bli helt deformerade av sin sjukdom

I fallet med avancerad basalcelskancer har forskning visat att Hedgehog-signalvägen är aktiverad i tumörerna hos i princip alla patienter. Erivedge går in i cellen och stänger av Hedgehog-signalen vilket gör att tumörerna krymper. Det europeiska godkännandet bygger till stor del på en internationell fas II-studie, ERIVANCE, där 104 patienter från Europa, USA och Australien deltagit.

I studien kunde man se att tumören svarade på behandlingen hos 60 procent av patienterna med lokalt avancerad sjukdom respektive 49 procent av patienterna med metastaserad sjukdom. I båda patientgrupperna gav det nya läkemedlet sjukdomskontroll hos ungefär 85 procent. Dessutom försvann tumörerna helt hos 21 procent. I Sverige deltar för närvarande två center i en annan fas II-studie med Erivedge vid basalcelskancer, Karolinska universitetssjukhuset i Stockholm och Skånes universitetssjukhus i Malmö/Lund. (Källa: Roche)

Biomarkörsprofilering ger nytt hopp vid svårbehandlad cancer

Vid den europeiska cancerkongressen ECC 2013 i Amsterdam i september presenterades data som visar på potentialen med att använda en bred biomarkörsprofil för att förbättra behandlingen av patienter med svårbehandlad cancer, inklusive cancer med okänd primär tumör (CUP). Resultaten från studien "Biotheranostic profiling of CUP: paradigm shift in the management of CUP" visar att en individanpassad analys av biomarkörer positivt kan påverka värden när patientens primärtumör är okänd. Genom att använda en panel på ett fyrtiotal biomarkörer kunde forskarna hitta mål för vilka det finns etablerade och godkända cancerläkemedel hos 77 procent av tumörerna. I studien som innehåller data från 1 350 patienter med diagnosen CUP, visade man att genom att undersöka biologin hos den enskilda patientens tumör kunde man snabbt utveckla en behandlingsplan för dessa normalt sett svårbehandlade patienter. (Källa: Caris Life Sciences)



När en förälder får cancer

Vad ska föräldrar och vårdpersonal tänka på vid mötet av barn som har en förälder med cancer? Katrin Bartfai Jansson, läkare och Johanna Joneklav, kurator på Onkologiska kliniken i Örebro driver näracancer.se – en sajt för unga som står nära någon som har cancer. Nu har de tillsammans med anhörigorganisationen Nationellt kompetenscentrum anhöriga gjort två korta filmer där de bland annat berättar om hur barnen påverkas när en förälder får cancer och vad vi som vuxna i barnets närhet kan göra.

– Ungefär en femtedel av dem som diagnostiseras med cancer har barn som fortfarande är små eller tonåringar. Vid 21 års ålder har vart femtonde barn fått uppleva att en förälder drabbats av cancer. Eftersom syskon eller styvföräldrar också kan drabbas av sjukdomen är det i realiteten ännu fler barn och unga som lever med någon som har eller har haft cancer, berättar Katrin Bartfai Jansson.

– När någon i familjen får cancer blir hela familjen cancerdrabbad. Bara en person bär på sjukdomen men hela familjen delar på den psykiska belastning som sjukdomen för med sig. Ibland märks det inte på barnen att de är berörda, medan det ibland är väldigt tydligt, säger Johanna Joneklav.

– Glöm inte de barn och ungdomar som uppträder som de brukar! Det kan betyda att de inte mår så dåligt av situationen, men det kan också vara så att de gör allt för att dölja att de mår dåligt för att inte tynga sin familj som redan är belastad.

I forumet på näracancer.se kan unga som står nära någon som har cancer möta andra unga i liknande situation. Här kan de också ställa anonyma frågor till sjukvården och få information genom text och film. Sajten erbjuder även information till föräldrar och vårdpersonal om hur de kan hjälpa unga närstående till någon som har cancer. (Källa: USÖ)

Värdet av värdet

Fler patienter med KML kan uppnå MR^{4,5}

Patienter med KML får en djupare molekyllär respons med Tasigna än med Glivec.¹ Med Tasigna uppnår fler patienter MR^{4,5}, lägsta möjliga mätvärde på Ph-positiva celler, samtidigt som färre patienter går in i accelererad fas eller blastkris.¹ Det är värdet av att uppnå MR^{4,5}.

Tasigna – för djup och snabb respons.

Ref: Kantarjian HM, et al. Blood. 2012;120(21):[abstract 1676]. Data Presented at ASH 2012.

Indikation: Nydiagnostiserad Philadelphia-kromosompositiv kronisk myeloisk leukemi (KML) i kronisk fas. Samt, Philadelphia-kromosompositiv KML i kronisk och accelererad fas, med resistens eller intolerans mot tidigare behandling där imatinib ingått.
Dosering: Rekommenderad dos av Tasigna är: – 300 mg två gånger dagligen till nydiagnostiserade patienter med KML i kronisk fas, – 400 mg två gånger dagligen till patienter med KML i kronisk eller accelererad fas, med resistens eller intolerans mot tidigare behandling. Mat skall inte intas under 2 timmar närmast före och minst en timme efter dosintag. Kapsel 150 mg, 112 styck i blister. Produktresumén uppdaterad 2013-01-17. Rx. 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





Tafinlar godkänt för behandling av spritt melanom

Tafinlar (dabrafenib) är ett peroralt administrerat läkemedel indicerat som monoterapi för icke opererbart melanom eller spritt melanom hos vuxna patienter med BRAF V600-mutation. Dabrafenib är inte indicerat för behandling av patienter med vildtypsmelanom. För att vara lämplig för dabrafenib måste patienten ha en bekräftad BRAF V600-mutation, vilket verifieras genom ett särskilt test.

– Detta är ett viktigt nytt läkemedel för patienter med melanom som bär på BRAF V600-mutation. Den viktigaste skillnaden är att dabrafenib inte orsakar samma solkänslighet som det tidigare godkända läkemedlet vemurafenib, säger Johan Hansson, docent och överläkare vid Radiumhemmet, Karolinska universitetssjukhuset, Solna.

Godkännandet baseras på resultaten från flera studier genomförda vid många olika forskningscenter runt om i världen, även i Sverige. En av dessa studier är en fas III-studie, BREAK-3, i vilken behandling med dabrafenib jämfördes med dakarbazin (kemoterapi) hos 250 tidigare obehandlade patienter med BRAF V600E-mutationspositivt icke opererbart eller spritt melanom. I den första analysen av BREAK-3 minskade dabrafenib den relativa risken för sjukdomsprogression eller död med 70 procent jämfört med dakarbazin (95% CI 0,18– 0,51; $p < 0,0001$). Studiedata visade att den progressionsfria överlevnaden i median var 5,1 månader med dabrafenib (95% CI 4,9–6,9) jämfört med 2,7 månader med dakarbazin (95% CI 1,5–3,2) (Källa: GSK)

Ny målriktad behandling vid HER2-positiv bröstcancer

Det vetenskapliga rådet inom EU:s läkemedelsmyndighet CHMP har kommit med ett positivt utlåtande om ett godkännande av Kadcyla för behandling av patienter med spridd HER2-positiv bröstcancer som tidigare behandlats med Herceptin och cytostatika. Det är den registreringsgrundande studien EMILIA, en internationell fas III-studie där svenska patienter deltagit, som ligger bakom ansökan om godkännande. Kadcyla är det första läkemedlet mot HER2-positiv bröstcancer där en antikropp kombineras med ett kraftfullt cellgift. Dessa läkemedel kallas antikropps-läkemedelskonjugat (ADC), en ny typ av målriktad cancerbehandling som kan binda till vissa cancerceller och leverera cytostatika direkt till cancercellen. Behandling med Kadcyla har visat sig ge en signifikant förlängd överlevnad hos patienter som tidigare fått Herceptin och cytostatika.

– Resultaten från EMILIA-studien är mycket viktiga och glädjande och visar att patienterna levde nästan sex månader längre och fick mindre biverkningar när de fick denna nya mer målriktade behandling, där antikroppen trastuzumab har kopplats till cellgiftet DM1, jämfört med behandling med lapatinib i kombination med capecitabin, säger överläkare Johan Ahlgren, nationell koordinator för EMILIA-studien och verksamhetschef för onkologin i Gävleborg.

I Kadcyla är antikroppen trastuzumab, som är den aktiva substansen i Herceptin, bundet till ett mycket potent cytostatikum, DM1. Den stabila bindningen möjliggör för DM1 att vara kopplad till trastuzumab under tiden den cirkulerar i blodomloppet. Trastuzumabdelen känner igen och binder till HER2 på ytan av cancerceller och har sin verkan mot dessa cancerceller.

Cytostatikadelen har sin verkan först när den når in i tumörcellen. Då Kadcyla tagits upp av cancercellen frigörs DM1 och förstör cellen. Med hjälp av Kadcyla förstärks med andra ord den målriktade effekten mot cancercellerna samtidigt som biverkningarna jämfört med dagens behandling blir färre då cellgiftet koncentreras till cancercellerna. (Källa: Roche)

Xofigo rekommenderas för behandling av prostatacancer med skelettmetastaser

Den europeiska läkemedelsmyndighetens vetenskapliga kommitté CHMP rekommenderar godkännande av marknadsföringstillstånd för Xofigo (Radium-223-diklorid). Föreslagna indikationen är behandling av patienter med kastrationsresistent prostatacancer, med symtomatiska skelettmetastaser, utan kända visceral metastaser. CHMP:s positiva utlåtande grundas på studieresultatet från en multinationell fas III-studie, ALSYMPCA, (Alpharadin in symptomatic prostate cancer), där totalt 921 patienter från 19 länder har deltagit. I Sverige har åtta sjukhus deltagit i studien. (Källa: Bayer)

Har du mCRC* patienter som progredierat efter 1L FOLFOX?

Har du mCRC patienter som skall få 2L FOLFIRI?

Lägg då till ZALTRAP® (aflibercept) som på denna patientgrupp visat;

- ◆ Median OS*; 13,5 månader (vs. 12,1 månader med enbart FOLFIRI)¹
- ◆ Median PFS*; 6,9 månader (vs. 4,7 månader med enbart FOLFIRI)¹
- ◆ ORR*; 19,8 % (vs. 11,1 % med enbart FOLFIRI)¹

* mCRC = Metastaserande kolorektalcancer, OS = Total överlevnad, PFS = Progressionsfri överlevnad, ORR = Fullständig respons + partiell respons

Referens: 1. Produktresumé ZALTRAP® 2013-06-21

ZALTRAP® (aflibercept), Rx, EF, L01XX44, angiogeneshämmare som ges intravenöst (iv). **Indikation:** ZALTRAP i kombination med irinotekan/5-fluorouracil/folinsyra (FOLFIRI) kemoterapi är indicerat för vuxna patienter med metastatisk kolorektal cancer (mCRC) som är resistent mot eller har progredierat efter oxaliplatinnehållande behandling. **Dosering:** 4 mg/kg kroppsvikt administreras som iv infusion under 1 timme följt av FOLFIRI. Detta ses som en behandlingscykel. **Styrkor och förpackningar:** 4 ml eller 8 ml ZALTRAP koncentrat till infusionsvätska, lösning 25 mg/ml. För varnings- och försiktighetsföreskrifter samt ytterligare information se www.fass.se. ▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

Datum för senaste översyn av SPC: 2013-06-21. Vid frågor om våra läkemedel kontakta: infoavd@sanofi.com
sanofi-aventis AB, Box 14142, 167 14 Bromma, Tel 08-634 50 00, www.sanofi.se



ONKOLOGDIETISTER



på Radiumhemmet i framkant

På Dietistkliniken vid Karolinska universitetssjukhuset har dietisterna som arbetar med onkologpatienter på Radiumhemmet utformat ett sätt att arbeta som visat sig vara positivt för patienterna och som samtidigt sparar pengar. Det handlar om heltidsanställda dietister på slutenvårdsavdelningar, om en dietist som enbart jobbar med rehabilitering, om en drop in-mottagning och om poliklinisk start av sondmatning.

DIETISTKLINIKEN, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET

- Nio dietister vid Dietistkliniken (7,5 tjänster) arbetar som onkologdietister mot Radiumhemmet. De är den största gruppen onkologdietister i Sverige som arbetar mot en enskild klinik.

- Dietisterna sitter i samma byggnad, på samma våningsplan som sjukgymnaster, kuratorer, sjuksköterskor och psykiater – något som gör det lätt att samarbeta.

- Tillsammans har dietisterna som arbetar totalt 66 års erfarenhet av klinisk nutrition inom onkologi.

Katarina Wikman är den dietist i Sverige som med sina dryga 20 år jobbat längst inom onkologin. För ett och ett halvt år sedan blev hon på eget initiativ heltidsanställd på en av onkologens slutenvårdsavdelningar. Resultatet av hennes arbete där blev så bra att ytterligare en avdelning från och med hösten 2013 anställt en dietist på heltid.

– Man kan väl säga att jag tjatade mig till en heltid, skratrar Katarina Wikman. Skämt åsido, jag frågade rakt ut om de inte hade behov av en dietist på avdelningen och då insåg de att det i alla fall var värt att prova. I början var jag projektanställd, men eftersom alla märkte hur mycket en dietist kan göra på en avdelning som den här var jag snart fast.

Förutom den vanliga patientkontakten är Katarina Wikman ansvarig för all kaloriregistrering och avdelningens måltidsmiljö och matutbud. Hon gör alla matbeställningar, både av den ordinarie maten och av all tilläggsmat. Och hon jobbar också en del med att förbereda måltiderna.

– Från början skötte jag allt i köket, från att servera frukost, till att fixa mellanmålsvagnen och förbereda måltiderna. Numera har vi fått en annan tjej som sköter större delen av det praktiska. Men fortfarande är det jag som sköter frukosten och mellanmålsserveringen två dagar i veckan. Och det är extremt värdefullt! Då träffar jag patienterna och får bättre koll på vad de faktiskt får i sig.

Innan Katarina Wikman anställdes åt de flesta patienterna i sina sängar. Numera dukas måltiderna upp i matsalen och de som har möjlighet är välkomna dit att äta.

– Mellan tre och sju patienter per dag kliver ur sängen och kommer och äter i matsalen. Det är bra både ur ett rörelseperspektiv, att de träffar andra patienter och framförallt att vi ser att de äter mer. Vi märker till exempel att det går åt betydligt fler ägg nu, och antalet serverade mellanmål per



Fr v Maria Andersson, Anna Butén, Karl-Johan Piehl, Katarina Wikman, Maria Enge och Maria Berglund

”Numera dukas måltiderna upp i matsalen och de som har möjlighet är välkomna dit att äta.”

patient och dag har ökat från 1,1 till 2,0. Något som är jättepositivt för den här patientgruppen.

I samband med lunch och middag finns en person i matsalen som lägger upp maten på tallriken. Salladen serveras separat i en liten glasskål.

– Tidigare var det olika personer varje dag som gjorde i ordning brickorna och det resulterade i väldigt varierande portionsstorlekar och troligen mer svinn. Numera beställs färre portioner av den ordinarie maten, men däremot mer av tilläggsmaten.

Att måltidsmiljön är viktig för att stimulera aptiten är visat i flera studier. Katarina Wikman lade inledningsvis ner mycket tid på att jobba fram en bra måltidsmiljö. Borden är runda, soffan som står i ett hörn är grön, fylld med färgglada kuddar, diskbänken har fått en ny bänkskiva av trä, på väggarna hänger tavlor och kylskåpet har glasdörr, vilket gör det lätt för patienterna att se vad som finns att välja på. Utanför matsalens många fönster finns en balkong överfylld av blommor och växter.

– Det krävs inte så mycket resurser egentligen, berättar Katarina Wikman. Men oj så stor skillnad det gör för patienterna att äta i en trevlig miljö!

Resultatet då, med en heltidsanställd dietist på avdelningen?

Patienterna äter mer och kostnaderna har minskat. Bara på beställningarna av mat och näringspreparat har man sparat 15 procent. Detta har gjort att ytterligare en avdelning, P14, numera har en heltidsanställd dietist och drömmen och förhoppningen är att detta ska bli en ny standard som alla avdelningar ska ta efter. Katarina Wikman har skrivit mer om de här resultaten i sin D-uppsats (se referenser).

REHABDIETISTEN

Kortisonbehandling, illamående som strävs med mat, cytostatika, tröstätning och mindre motion – en onkologisk behandling kan lätt leda till viktuppgång. Kuratorerna och sjuksköterskorna i det psykosociala teamet har sett det i årtal och också märkt att många mår dåligt över viktuppgången. Sedan två år tillbaka har de möjlighet att remittera patienterna till legitimerade dietisten Maria Andersson.

En del av Maria Anderssons jobb går ut på individuella samtal och på gruppbehandling.

– Det handlar egentligen om klassisk överviktsbehandling, berättar Maria Andersson. När jag träffar patienterna en och en utformar jag individuella kostplaner. Jag samarbetar också med sjukgymnasten som är den som skapar en träningsplan.

Gruppbehandlingen pågår under tre månader med en träff i veckan. Förutom Maria Andersson och sjukgymnasten är även en läkare med.

– Vi pratar om bra mat och fysisk aktivitet, har diskussioner och delar med oss av erfarenheter. Patienterna uppskattar verkligen gruppträffarna eftersom de förutom att alla är där för att de behöver gå ner i vikt också har samma bakgrund, nämligen en cancerdiagnos.

I rehabupplägget ingår även en utbildningsdel med personalutbildningar externt/internt och patientföreläsningar.

DROP IN-MOTTAGNING

Att som cancerpatient med stora ätsvårigheter titta in på ett drop in-samtal med en dietist tillhör inte vanligheterna, men det här sättet att ta emot patienter har visat sig fungera utmärkt.

Två förmiddagar i veckan finns Karl-Johan Piehl, legitimerad dietist, till sina patienters förfogande. Många patienter uppskattar att de lätt kan nå "sin dietist" utan att behöva förboka ett besök. Gemensamt för alla Karl-Johan Piehls patienter är att de är mitt uppe i en strålbehandling mot huvudhalscancer och på grund av detta har varierande svårigheter med att äta.

De vägs och får råd och rekommendationer om mat och/eller näringsdrycker. Inga konstigheter egentligen, det speciella ligger just i själva mottagandet – att de kommer på drop in. Och fördelen ur ett dietistperspektiv är att man får väldigt bra koll på patienterna då kontakten är tät, oftast veckovis, på att de är viktstabila och får i sig ordentligt med näring. Något som givetvis är en viktig del av behandlingen.

SONDMATNING STARTAS AV DIETIST

Traditionellt sett är det sjuksköterskor som startar sondmatningen och inte sällan är patienterna ineliggande för detta. Onkologdietisterna märkte för över tio år sedan att det går snabbare och blir mer kostnadseffektivt om starten på sondmatningen kan ske polikliniskt, vilket den gör i dag. Den är klar på cirka en timme. Därefter går patienten hem och övar själv med täta återbesök bokade hos dietisten.

– Fördelen med detta system är att patienten får ta eget ansvar för sin sondmat. Och funkade det inte är han eller hon alltid välkommen tillbaka så övar vi mer. Men i slutändan klarar nästan alla av det själva och det leder till ett mer självständigt liv, förklarar Anna Butén, en av de onkologdietister som startar sondmatning. Dessutom blir det väldigt kostnadseffektivt att slippa ha ineliggande patienter.

REFERENSER

Wikman Katarina, Ett förbättringsarbete riktat mot måltidsmiljö, servering och matutbud på en onkologavdelning. D-uppsats (finns för nedladdning på www.dio-nutrition.se)

Kiss N K, Krishnasamy M, Loeliger J et al (2012) A dietitian-led clinic for patients receiving (chemo)radiotherapy for head and neck cancer. Support Care Cancer 20:2111-2120

- World Cancer Research Fund: <http://eprints.ucl.ac.uk/4841/1/4841.pdf>

KARIN MAGNUSSON
FRILANSJOURNALIST
FOTO: DAVID HAMP



Dagrummet innan Katarina Wikman började på heltid



Dagrummet som det ser ut idag



Sallad till måltiderna



Delar av frukostserveringen



Mellanmålsvagn



Vilka grupper ska screenas för ärftlig pankreascancer?



Under de senaste åren har det framkommit många nya fakta om ärftliga faktorer för utveckling av exokrin bukspottkörtelcancer, samtidigt som patienter och deras anhöriga ställer allt fler frågor avseende risken för anhöriga till pankreascancerpatienter att få samma sjukdom. Här sammanfattar överläkare **Åke André Sandberg**, Gastrocentrum kirurgi, Karolinska universitetssjukhuset de vetenskapliga rönen och ställer dem mot den kliniska vardagen: När skall man screena anhöriga genetiskt?

Medan huvudparten av all pankreascancer uppkommer hos patienter utan ärftlig belastning finns det en liten andel personer som inte har någon känd pankreassjukdom men som statistiskt sett har betydande riskfaktorer för att få cancer i bukspottkörteln. I första hand att det finns flera nära anhöriga med sjukdomen

eller någon nära anhörig som insjuknat vid låg ålder eller att man påvisat en genetisk mutation där man vet att risken för pankreascancer är kraftigt förhöjd. Till detta kan sedan fogas andra riskfaktorer som ger en ökad risk för sjukdomen.

Också cystiska pankreaslesioner kan uppmärksammas som en riskfaktor ef-

tersom de definitivt har ett premalignt status. Deras naturalhistoria är ur vetenskaplig synvinkel betydligt bättre undersökt än vanlig pankreascancer, och det finns därför mer statistiska data att förhålla sig till samtidigt som det är en mycket stor kvantitativ grupp varför de diskuteras som ett särskilt kapitel.

"Screening för högriskpatienter handlar i princip bara om adenocarcinom i pankreas, och då i ett stadium när sjukdomen fortfarande är resektabel och förhoppningsvis kurabel."

HÖGRISKGRUPPER SOM BÖR SCREENAS

Vid en internationell konsensuskonferens 2012 fastslogs vilka patienter som i dag bör erbjudas screening för pankreascancer¹:

- Ärftlig pankreascancer, det vill säga individer med minst två förstagsgradsläktingar (syskon, far eller mor, eller deras föräldrar – samt egna barn, vilket dock är osannolikt) som fått diagnosen pankreascancer av adenocarcinomtyp utan att ha någon känd genetisk mutation av de sorter som anges nedan. Dessutom kan övervägas screening om en förstagsgradsläkting insjuknat med pankreascancer före 50 års ålder.
- Patienter med Peutz-Jeghers syndrom.
- Personer med p16-mutation.
- Personer med BRCA2-mutation.
- Mutationsbärare för HNPCC (hereditary non-polyposis colorectal cancer) med minst en nära släkting med pankreascancer.

Utöver detta kan man överväga screening av individer med andra specifiserade genetiska mutationer, exempelvis vid melanom och ovariecancer, men i dessa fall måste speciella överväganden göras. I Seattle har påvisats en genmutation (PALB2) som finns i några familjer och som ger en mycket hög risk för pankreascancer, men något sådant fall är ännu inte känt från Skandinavien.

Kronisk pankreatit medför i fallkontrollstudier vanligen en 2–4 gånger ökad risk för pankreascancer medan kohortstudier vanligen indikerar en tiofald ökad risk. Dessa patienter har emellertid vanligen en mycket komplex sjukdomsbild med alkohol- (och nikotin-) missbruk som en del av sjukdomen. Denna sjukdomsbild innefattar också nutritionssvårigheter med sekundära yttringar, sociala och ekonomiska problem, överförbrukning av analgetika på grund av lång-

varig smärta, etc. Dessa patienter lämpar sig därför knappast för någon screening – utom i undantagsfall – utan man bör inrikta sig på att ge den hjälp man kan för de symtom de redan har.

Ytterligare en grupp med kraftigt ökad risk för pankreascancer är patienter med hereditär pankreatit, liksom de med tropisk pankreatit i exempelvis Indien. Också dessa patienter tillhör grupper med mycket speciella problem och de kommer i så gott som alla fall att stå under en ständig diagnostisk och terapeutisk övervakning varför särskild screening knappast blir aktuell – dock skall varje läkare som behandlar kategorin vara medveten om den ökade cancerrisken och ta med den i det övriga uppföljningsprogrammet.

MÅL FÖR SCREENING

Om man skall rekommendera någon övervakningsplan, "screening", för högriskpatienter för pankreascancer är det viktigt att ha preciserat vilken sjukdom man letar efter. Det handlar i princip bara om adenocarcinom i pankreas, och då i ett stadium när sjukdomen fortfarande är resektabel och förhoppningsvis kurabel, det vill säga en pankreascancer utan metastasering och med liten utbredning.

"Early cancer" är en term som oftast används, men som tyvärr inte är kliniskt användbar eftersom den inte kan definieras. Stadium I är ett bättre definierat uttryck, eftersom då en storleksangivelse kombineras med ett angivande av lymfkörtelstatus. Kanske hade det varit ännu bättre att fastslå att man letar efter PanIN grad 3 (pancreatic intraepithelial neoplasm grade 3), icke invasiva dysplastiska förändringar som i princip är ett förstadium som alltid leder till cancer. PanIN grad 1 och 2 utvecklar sig däremot så sällan till pankreascancer att det i dagsläget aldrig kan vara kostnadseffektivt att leta efter dem, och att oron på

grund av en övervakning tenderar att bli större än det positiva utfallet.

Emellertid har vi i dag mycket begränsade möjligheter att ställa diagnosen PanIN 3 eller cancer in situ i pankreas förutom på histologiska preparat, varför målet tills vidare bör vara att leta efter pankreascancer i stadium I.

Avseende de dysplastiska förändringarna är de mer vanligt förekommande per volymsenhet i bukspottkörtelnns huvud än i kropp och svans. Dessutom ökar frekvensen med åldern. Det finns undersökningar av operations- och obduktionsmaterial som klart visar en progression av antalet PanIN och graden, från grad 1 till grad 3, vid kronisk pankreatit, jämfört med anamnestiskt och morfologiskt friska pankreaskörtlar, och i ännu högre grad vid pankreascancer.

I en studie hade 16 procent av alla "kontrollkörtlar" PanIN 1–2 men ingen PanIN 3, 60 procent av de med kronisk pankreatit hade PanIN 1–2 och 4 procent hade PanIN 3 samt 82 procent av de med pankreascancer hade utanför själva cancerområdet PanIN i olika grader, varav hälften var PanIN 3.

Med vilken hastighet PanIN 1 eller 2 utvecklar sig till PanIN 3 respektive tidsperspektivet från PanIN 3 till cancer in situ och invasiv cancer är dock fortfarande väsentligen okänt. En enda studie har gjort en uppskattning av risken för utveckling och bedömde att det var en procents risk att patienter med enbart PanIN 1 eller 2 senare utvecklade invasiv cancer (vilket skall ställas mot den årliga incidensen kring 10 per 100 000 i Sverige).

KRÄVS VETENSKAPLIG GRUND

För flertalet patienter finns det knappast någon gräns för vad de är beredda att underkasta sig ur övervakningssynpunkt inför den ökade risken att få pankreascancer. Det är då viktigt att dels sätta in screening i ett samhällsperspektiv (an-

vänds resurser på ett rimligt sätt) och ett individperspektiv (vilka psykologiska effekter har screeningen och vad kan man lova respektive inte lova patienten), dels se screening av högriskpatienter i ett evidensperspektiv – inget bör göras rutinmässigt utan att det finns rimlig grad av bevisning för att det är vettigt eller görs under vetenskapsliknande former (exempelvis prospektiva studier) så att man kan dra slutsatser av verksamheten.

Det bör också påpekas att utfallet i vetenskapliga rapporter av screening för pankreascancer i högriskpopulationer ger mycket olika sifferresultat: från 1,3 till 76 procents positiva utfall. Detta beror dock i första hand på hur man definierar "positivt resultat." Om man enbart tar med de fall där man med screening kunnat diagnostisera PanIN grad 3, cancer in situ eller pankreascancer stadium I blir utfallet högst någon procent, medan om man tar med IPMN (intraduktal papillär mucinös neoplas) och andra cystiska förändringar så kan utfallet bli mycket högt siffermässigt – dock utan att detta med stor sannolikhet inneburit något positivt för patienterna.

Med alla de behandlingsprotokoll som finns i dag är risken för överbehandling mycket stor, och om man påbörjat screening är det mycket svårt – och kanske inte rätt – att backa från fortsatta, invasiva undersökningar. I de stora amerikanska och tyska screeningprogrammen har angivits en mortalitet i 1–2 procent av fallen i samband med överdiagnostiska ingrepp, vilket således nästan går jämnt upp med vinsterna.

RISKBEDÖMNING

I dag finns statistiska riskbedömningar tillgängliga där man för varje individ – då främst inom högriskgruppen – kan ange en procentsiffra för risken att under en normal livslängd utveckla pankreascancer. För att screening då skall vara kostnadseffektiv (även med ett högt pris satt på varje ökat levnadsår) krävs vanligen en livstidsrisk på över 15 procent – då inräknas också de cancrar som inträffar vid så hög ålder där cancerbehandlingen av andra skäl än maligniteten i sig bara skulle behandlas konservativt.

Från amerikanska center har rapporterats att man vid suspekta förändringar i pankreas vid endoskopiskt ultraljud

(EUS) eller magnetröntgen (MR) gjort laparoskopiska svansresektioner eller centrala pankreasresektioner i diagnostiskt syfte. Man har då naturligtvis fått en diagnos på den misstänkta förändringen, men man har därutöver fått en stor bit pankreasvävnad för undersökning där man kunnat leta efter PanIN grad 3 eller mer.

Det har då visat sig att de makroskopiska förändringarna vanligen varit godartade, men att man i den makroskopiskt till synes friska pankreasvävnaden funnit multifokal PanIN 3 med och utan cancer in situ. I denna högriskgrupp bland patienterna med hög risk har man i flera fall gjort total pankreatektomi efter noggrann diskussion på multidisciplinära konferenser och efter diskussion med patienter och anhöriga.

"För flertalet patienter finns det knappast någon gräns för vad de är beredda att underkasta sig ur övervakningssynpunkt inför den ökade risken att få pankreascancer."

FÖRSLAG PÅ SCREENINGMETOD

De institutioner som har framlagt resultat av screening av individer med hög risk för pankreascancer har alla använt något olika metoder, vilket kan tänkas bero på olika ekonomiska förutsättningar, metodernas tillgänglighet och screeninggruppens sammansättning. Ett annat troligt alternativ är att man inte kan påvisa någon säker skillnad med olika metoder. I dag kan man inte på vetenskaplig grund säga att en metod definitivt är överlägsen en annan.

Däremot finns konsensus om när man skall påbörja ett screeningprogram: 15 år tidigare än den ålder då den yngste pankreascancersläktingen insjuknade – vanligen innebär detta kring 40-årsåldern. Det råder också konsensus om att inte screena barn för mutationer även vid hög risk för pankreascancer senare i livet, utan att vänta åtminstone tills barnet uppnått 18-årsålder och kan förstå vad screening innebär (positiva fynd respektive falskt positiva och falskt negativa svar).

Dessutom finns det konsensus om att man skall upphöra med screening den dag man bedömer att patienten inte längre har kroppsliga eller mentala reserver att klara av en pankreasresektion med eller utan komplikationer av "normal" art. I en grupp personer som genomgått screening under ett eller flera decennier kan det vara svårt att avsluta uppföljningen utan att åsamka patienten psykisk skada, med det finns då rimliga evidens att årliga samtal med patienten och blodprovstagning inriktat på nytillkommen diabetes kan ha ett viss värde, både för att dämpa patientens oro och för att det kan avslöja nya fall av pankreascancer.

Det tidigare nämnda konsensumötet, vars resultat publicerades 2013, rekommenderade att man skall använda MR och/eller EUS som screeningverktyg.

I USA har de större, vetenskapligt inriktade screeningprogrammen i allmänhet baserats på EUS, medan i Europa inte bara EUS använts utan också MR (Giessen) och ERCP (endoskopisk retrograd kolangio-pankreatikografi) med cytologisk undersökning (Liverpool).

Vetenskapligt kan man fastställa att EUS är ett känsligare instrument än MR för att finna suspekta pankreasförändringar, men samtidigt måste beaktas både att EUS är mycket beroende av hur skicklig den som undersöker är och att frekvensen feldiagnoser är förhållandevis hög (visavi MR); fokal fibros (kronisk pankreatit) och benigna endokrina tumörer kan inte skiljas från premaligna förändringar med tillräcklig grad av säkerhet.

CEA (carcinomembryonalt antigen) har inget värde som screening av tidig pankreascancer, och värdet av upprepade mätning av CA 19-9 (cancerassocierat antigen) är diskutabelt.

STIVARGA® (regorafenib) – Ett nytt behandlingsalternativ med överlevnadsvinst för mCRC-patienter som progredierat på, eller inte ansetts lämpliga för, standardbehandlingar¹

STIVARGA® är den första och enda multikinashämmaren vid metastaserad kolorektalcancer som uppvisat förlängd överlevnad, förlängd progressionsfri överlevnad samt bättre sjukdomskontroll (DCR; Disease Control Rate) genom att påverka angiogenes, tumörproliferation och tumörens mikromiljö.²

Stivarga (regorafenib) 40 mg filmdragerad tablett. Rx.

Indikationer: Stivarga är indicerat för behandling av vuxna patienter med metastaserad kolorektal cancer som tidigare har behandlats med, eller inte anses vara lämpade för, tillgängliga behandlingar. Till dessa hör fluoropyrimidinbaserad kemoterapi, anti-VEGF behandling, och en anti-EGFR behandling.

Varning och försiktighet: Hand-fotsyndrom, hudutslag, fatigue, illamående, diarré och hypertoni är de vanligaste biverkningarna med Stivarga. Allvarliga biverkningar av Stivarga är blödningar, leverpåverkan, gastrointestinal perforation, myokardischemi- och infarkt.

Farmakoterapeutisk grupp: Cytostatiska/cytotoxiska medel, proteinkinashämmare, ATC-kod: L01XE05.

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

Läs produktresumén för fullständig information. **Pris:** Stivarga ingår ej i läkemedelsförmånen.

Kontaktuppgifter: Bayer AB Box 606, 169 26 Solna, tel: 08-580 223 00.

Datum för senaste översyn av SPC: Sept 2013. För övrig information se www.fass.se

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

L.SE.08.2013.0956

1. STIVARGA Produktresumé, Bayer Healthcare 2013.

2. Grothey A, et al. Lancet. 2013;381(9863):303–12.





På Karolinska sjukhuset har patienter som uppfyllt kriterierna för screening för pankreascancer alltid först fått de genetiska förutsättningarna belysta och redovisade på avdelningen för klinisk genetik. Därifrån har de sedan gått vidare till sektionen för övre abdominell kirurgi vid Gastrocentrum kirurgi där den praktiska uppföljningen skett. Man har då inte haft tillräcklig tillgänglighet för vare sig magnetkameraundersökning eller endoskopisk ultraljud (dessutom har graden av invasivitet då ifrågasatts) utan förlitat sig på CT av högsta kvalitet.

Dessutom har CA 19-9 och några andra rutinblodprov tagits och forskningsprover för genetik avsedda främst för kronisk pankreatit tagits (såvida det inte förelegat särskild indikation för andra mer specificerade genetiska tester). Om alla tester då varit normala har patienten kallats för ny undersökning var tjugofjärde månad med ny CT och test av CA 19-9. Om något patologiskt fram-

kommit har patienten diskuterats på den veckovisa multidisciplinära pankreaskonferensen. Utfallet av undersökningarna enligt ovan har hittills (somaren 2013) varit mycket magert, med någon patient opererad för förändringar som visat sig endast vara PanIN 2 och några patienter som utretts för bifynd från andra organ, vilka dock inte visat sig vara asymtomatiska maligniteter. Det bör dock tilläggas att många av patienterna upprepat uttryckt en tacksamhet över att bli uppföljda på ett systematiskt sätt.

FRAMTIDSPERSPEKTIV

För framtiden är utvecklingen av mer sensitiva metoder att förvänta, inte minst vad gäller biomarkörer mätbara i blod. Dessa kan hjälpa till att snäva in den grupp av patienter som bör undersökas mer invasivt, varvid ERCP ger en möjlighet till att optiskt inspektera pankreas huvudgång ("Spy-glass") och att få

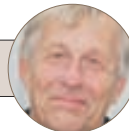
pankreassaft för cytologisk undersökning.

Dessutom kan man använda EUS med fin nåls- och mellannålspunktion för cytologi/histologi mer frikostigt när indikationen stärkts. Därutöver finns det stark anledning att tro att icke-invasiva metoder som MR, CT och PET ytterligare kan utvecklas för mer sofistikerad diagnostik. Det är möjligt att också tester inriktade mot förstadiet av diabetes i framtiden kan bidra i screeningen av dold pankreascancer.

REFERENS

1. Canto MI, Harinck F, Hruban RH, Offerhaus GJ, Poley JW, Kamel I, Nio Y, Schulick RS, Bassi C, Kluijdt I, Levy MJ, Chak A, Fockens P, Goggins M, Bruno M; International Cancer of Pancreas Screening (CAPS) Consortium. International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium summit on the management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer. Gut 2013; 62: 339-47

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



HOPP&FRAMSTEG 2013

Kom och träffa världsledande forskare inom barncancer!

Vi bjuder in till en populärvetenskaplig mötesplats där vi berättar om de resultat som barncancerforskningen hittills har uppnått, och om vilka utmaningar som återstår.

Du får bland annat träffa och ställa frågor till våra forskare. Aron Anderson, som överlevt sin barncancer, inspirerar och berättar om sitt liv som elitidrottare. Sofia Wistam är konferencier och på torget bjuder vi på enkla tilltugg.

Självklart finns även jag på plats.

Välkommen!

Olle Björk
Generalsekreterare Barncancerfonden
och professor i barnonkologi



När: Onsdag 6 november kl 16.00-19.00

Var: World Trade Center, Stockholm
Begränsat antal platser. Först till kvarn.

Program och anmälan på:
barncancerfonden.se/hopp-framsteg

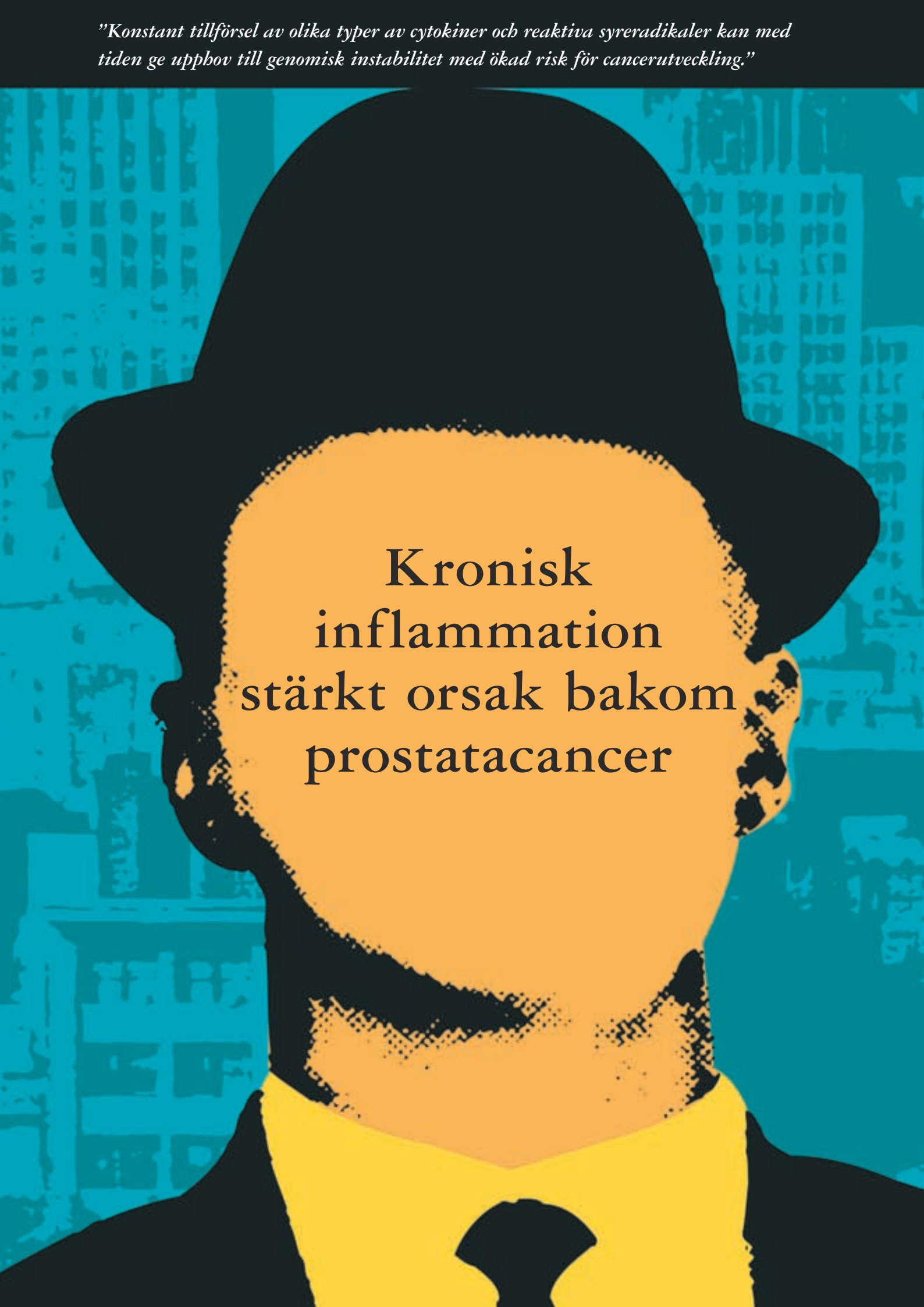


**BARNCANCER
FONDEN**

Pg 90 20 90-0

onkologi i sverige nr 5-13 23

”Konstant tillförsel av olika typer av cytokiner och reaktiva syreradikaler kan med tiden ge upphov till genomisk instabilitet med ökad risk för cancerutveckling.”

A stylized, high-contrast portrait of a man from the chest up. He is wearing a dark suit jacket, a white shirt, and a dark tie. The background is a teal color with a faint, repeating pattern of a city skyline. The man's face is rendered in a dark, almost black color, with his hair and beard also in black. The text is centered on his face.

Kronisk inflammation stärkt orsak bakom prostatacancer

Kronisk inflammation har tidigare beskrivits som en bakomliggande orsak till utvecklingen av prostatacancer. En avhandling av medicine doktor **Sabina Davidsson**, Urologiska kliniken, Universitetssjukhuset, Örebro ger nu ytterligare tyngd åt den hypotesen. Samtidigt ger avhandlingen en indikation om att det finns en infektionsrelaterad bakgrund till uppkomsten av den så vanliga inflammationen. Resultaten visar också en förändring av vårt immunförsvar vid en utveckling av prostatacancer, från ett tumörhämmande till ett mer tumörstimulerande. Här presenterar Sabina Davidsson sin avhandling.

Prostatacancer är den vanligaste cancerformen hos män i västvärlden. Trots den höga incidensen är de bakomliggande orsakerna till stora delar okända och det finns i dagsläget endast tre väletablerade riskfaktorer: hög ålder, familjär förekomst och etniskt ursprung. När det gäller ett flertal andra cancertyper som magsäckscancer och livmoderhalscancer vet man att uppkomsten av dessa tumörer orsakas av en kronisk infektion och inflammation.

Förekomst av både akut och kronisk inflammation är vanlig även i prostatavävnad och olika studier har föreslagit att även kronisk inflammation kan utgöra en riskfaktor för prostatacancer¹. Orsakerna till inflammation och dess betydelse för cancerutvecklingen är dock inte klarlagda. Om det kan säkerställas att yttre faktorer kan ge upphov till inflammation och prostatacancer kan det öppna för framtida möjligheter att öka den förebyggande behandlingen.

KRONISK INFLAMMATION INBLANDAD

Inflammation är en process som involverar ett medfött och ett förvärvat immunsvaret till följd av infektion eller vävnadsskada. Det medfödda immunförsvaret består främst av makrofager, dendritiska celler och granulocyter som initierar den inflammatoriska svaret genom att producera stora mängder cytokiner och reaktiva syreradikaler. Denna process är essentiell inte enbart för att eliminera patogena mikroorganismer och återställa skadad vävnad utan även för att aktivera det adaptiva immunförsvaret.

Inflammation är vanligtvis en självavtagande process men som vid inadekvat upplösning kan ge upphov till kronisk inflammation som kan resultera i patologiska tillstånd. Konstant tillförsel av olika typer av cytokiner och reaktiva syreradikaler kan med tiden ge upphov till genomisk instabilitet med ökad risk för cancerutveckling².

Studier har visat att ett antal proinflammatoriska cytokiner, som interleukinerna IL-6, IL-8 och IL-1, påverkar flera olika signalvägar involverade i cancerpatogenesen³. Vidare är det känt att olika typer av syreradikaler har mutagena egenskaper och tros bidra till de patologiska konsekvenserna av kronisk inflammation genom att ge upphov till exempelvis punktmutationer, deletioner och rearrangemang.

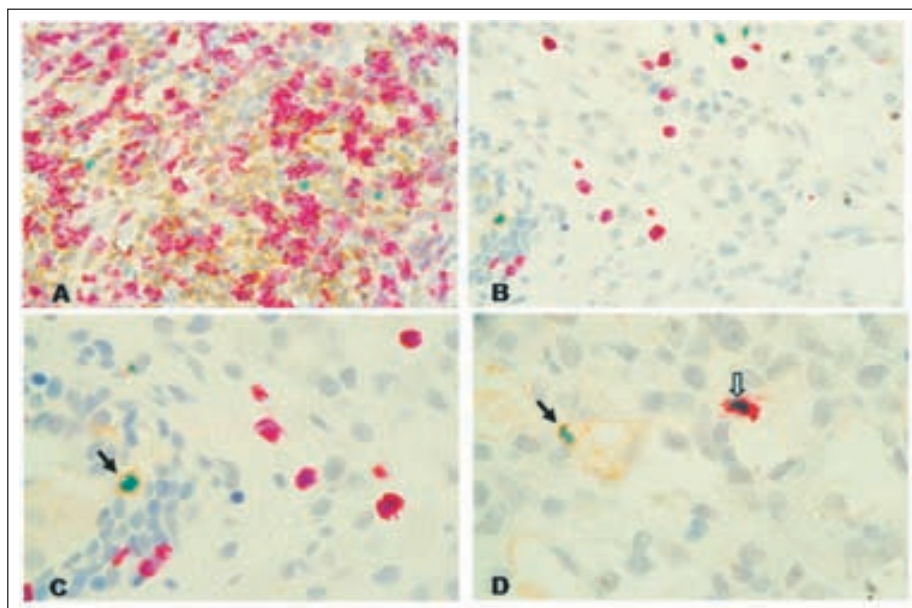
OLIKA MORFOLOGISKA FÖRÄNDRINGAR

I prostatakörteln är kronisk inflammation ofta associerad med morfologiska förändringar i form av olika fokala atrofier, främst enkel atrofi och post-atrofisk hyperplasi (PAH). Dessa lesioner är dessutom karakteriserade av ett högt prolifererande epitel, därav benämningen proliferativ inflammatorisk atrofi (PIA). PIA-lesioner förekommer främst i den perifera zonen, vilket också är den zon där prostatatumörer vanligtvis uppkommer. DeMarzo med medarbetare beskrev att dessa lesioner skulle kunna utgöra förstadier till prostatacancer där utvecklingen skulle ske antingen direkt eller via det vedertagna förstadiet prostatisk intraepitelial neoplas (PIN)⁴.

I vår studie önskade vi studera om förekomst av kronisk inflammation, PIA, och/eller PIN kan påverka progressionen av prostatacancer. Då en av de stora utmaningarna för närvarande när det gäller behandlingsstrategier inom prostatacancer är att identifiera potentiellt kliniskt relevant sjukdom vid diagnostillfället ville vi även utvärdera om förekomst av kronisk inflammation, fokala atrofier och/eller PIN i tumörnära vävnad skulle kunna användas som markör för aggressiv prostatacancer.

För att ge svar på dessa frågeställningar genomfördes en fallkontrollstudie där fallgruppen inkluderade män som alla dött till följd av sin prostatacancer inom tio år efter diagnos. Kontrollgruppen utgjordes av män som alla överlevt samma tidsperiod utan några tecken på metastaserande prostatacancer.

UTTRYCK AV CD4, CD8 OCH FOXP3 I PROSTATAVÄVNAD



Figur 1. Bilden visar uttryck av CD4 (brun), CD8 (röd) och FOXP3 (grön) i prostatavävnad. A. Immunceller lokaliserade i stromat. B. Immunceller lokaliserade i epitelet och i stromat. C. Pilen indikerar en CD4-positiv FOXP3-positiv T-cell. D. Den svarta pilen indikerar en CD4-positiv FOXP3-positiv T-cell och den vita pilen indikerar en CD8-positiv FOXP3-positiv T-cell.

Resultaten bekräftade att inflammation är vanligt förekommande hos män med prostatacancer då kronisk inflammation kunde detekteras i 75 procent av de inkluderande männen. Den morfologiska klassifikationen visade att enkel atrofi var den mest vanligt förekommande typen av fokal atrofi följt av PAH. Vidare kunde vi se att män med moderat eller allvarlig kronisk inflammation oftare hade förekomst av PAH. Vi såg också att PIN var mer frekvent förekommande hos män som även identifierades med PAH vilket skulle kunna tyda på att PAH är ett tidigt förstadium till prostatacancer i linje med DeMarzos föreslagna cancerutveckling.

För att få svar på frågan om förekomst av kronisk inflammation, fokala atrofier och/eller PIN kan prediktera aggressiv prostatacancer analyserade vi sambandet med risken att dö i sjukdomen. Våra data visade att PIN, och möjligen även moderat och allvarlig kronisk inflammation speciellt vid samtidig förekomst av PAH, är associerat med en ökad risk att dö i prostatacancer. Detta indikerar att dessa tillstånd kan vara av prognostisk signifikans och att även tumörnära vävnad kan vara av värde för att fastställa kliniskt relevant prostatacancer vid diagnostillfället.

REGULATORISKA T-LYMFOCYTER

Förutom att utgöra ett skydd mot patogena mikroorganismer har kroppens adaptiva immunförsvär även till uppgift att känna igen och eliminera transformerade och tumöromvandlande celler. Denna process är kallad immunosurveillance och involverar främst CD8-positiva cytotoxiska T-lymfocyter och CD4-positiva hjälpar-T-lymfocyter⁵.

Dock visar de studier som är gjorda i syfte att studera sambandet mellan infiltration av T-lymfocyter och överlevnad i prostatacancer motstridande resultat. En av de föreslagna anledningarna till detta är att tumörer rekryterar regulatoriska T-lymfocyter (Treg)⁶. Treg-celler har en hämmande funktion på både CD8-positiva cytotoxiska T-lymfocyter och CD4-po-

”Identifikation av CD4-positiva Treg-celler skulle kunna användas som markör för kliniskt relevant prostatacancer.”

sitiva hjälpar-T-lymfocyter och den i dagsläget mest specifika markören är transkriptionsfaktorn FOXP3 för Treg-celler.

En infiltration av dessa celler till tumörområdet skulle teoretiskt kunna leda till att det antitumoral immunförsvaret förändras vilket i sin tur skulle kunna leda till en tumörstimulerande mikromiljö som främjar vidare progression. Hög infiltration av Treg-celler har rapporterats för ett antal olika cancertyper såsom bröstcancer och prostatacancer. Förhöjd infiltration av Treg-celler har i vissa studier av magsäcks- och matstrupscancer även korrelerats med försämrad prognos.

Mot denna bakgrund ville vi i vår studie undersöka om man kan se en förändring i det antitumoral immunförsvaret vid prostatacancer. Vidare ville vi studera om förekomst av CD8-positiva cytotoxiska T-lymfocyter, CD4-positiva hjälpar-T-lymfocyter och/eller Treg-celler i tumörområdet kan prediktera aggressiv prostatacancer. Resultaten visade att samtliga lymfocyter framförallt kunde detekteras i stromat runt tumören, antingen som enskilda celler eller som aggregat.

Genom att använda immunhistokemi kunde vi bekräfta att majoriteten av de FOXP3-positiva cellerna även var positiva för CD4 (figur 1). Vi kunde vidare som första hittills publicerade studie visa att hög infiltration av Treg-celler i eller runt prostatatumören ökar risken att dö i sjukdomen. För varje ytterligare Treg-cell ökade risken att dö i prostatacancer med 12 procent. När vi sedan delade in antalet Treg-celler i

SVÅRKONTROLLERAD KRONISK SMÄRTA. ESKALERANDE OPIOIDDOS. FORTFARANDE ONT.

NÅGOT MÅSTE GÖRAS.



Metadon Abcur är en stark opioid som används vid behandling av svår kronisk smärta där endast opioider ger tillräcklig analgetisk effekt. Metadon Abcur har mindre sederande effekt än morfin.

För att underlätta långsam titrering och individuell dosering är tabletterna delbara och finns i styrkorna, 5 mg och 20 mg.

ABCUR

Vi gör nödvändiga läkemedel tillgängliga

Abcur tillhandahåller nödvändiga läkemedel i Norden. Läkemedel som är efterfrågade av sjukvården och som gör skillnad. Vi ansvarar för utveckling och marknadsföring av nödvändiga läkemedel.

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

N07BC02 (metadonhydroklorid) Rx, F Narkotiskt analgetikum. Namn: Metadon Abcur tablett 5 mg och 20 mg. Indikation Metadon Abcur 5 mg: Underhållsbehandling till opioidberoende patienter parallellt med medicinsk och psykologisk behandling och social rehabilitering. Behandling av svår kronisk smärta där endast opioider ger tillräcklig analgetisk effekt. Indikation Metadon Abcur 20 mg: Behandling av svår kronisk smärta där endast opioider ger tillräcklig analgetisk effekt. Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Metadon påverkar de psykomotoriska funktionerna till dess att patienten har stabiliserats på en lämplig nivå. Patienten bör därför inte framföra fordon eller använda maskiner förrän man uppnått stabilisering och det inte har förekommit några missbrukssymtom under de senaste sex månaderna. Hur snart patienten åter är kapabel att framföra fordon och använda maskiner varierar i hög grad från person till person och måste fastställas av läkaren. För ytterligare information hänvisas till nationella riktlinjer för metadonbehandling. EKG bör kontrolleras hos alla patienter innan start av analgetisk terapi samt vid steady state om andra samtidiga riskfaktorer för QT-förlängning föreligger samt hos äldre patienter vid dosering av metadon överstigande 50 mg/dag, samt innan doshöjning till överstigande 100 mg/dag. Produktresuméernas senaste översyn 2013-02-07. För fullständig produktinformation och pris, se www.fass.se.

kvartiler fann vi en dubblerad risk att dö i prostatacancer hos män i den högsta kvartilen jämfört med män i den lägsta. Våra fynd visar således att det sker en förändring av det skyddande immunförsvaret vid en prostatacancerutveckling och att identifikation av CD4-positiva Treg-celler skulle kunna användas som markör för kliniskt relevant prostatacancer.

INFEKTIONSINDUCERAD INFLAMMATION

Den så vanligt förekommande kroniska inflammationen som detekteras i prostatavävnad kan inte enbart förklaras av det antitumorala immunsvaret eftersom inflammationen kan ses i hela prostatakörteln. Samma inflammationsmönster har blivit observerat vid *Helicobacter pylori*-infektion i magsäcken som senare utvecklats till magsäckscancer. En infektionsrelaterad cancerutveckling har även blivit föreslagen när det gäller prostatacancer.

Cohen med medarbetare identifierade 2005 bakterien *Propionibacterium acnes* som den mest vanligt förekommande mikroorganismen i prostatavävnad⁷. I samma studie redovisade författarna dessutom en association mellan förekomst av *P. acnes* och påtaglig inflammation. Intressanta resultat då prostatakörteln hos människa inte har någon normalflora och därmed är ett sterilt organ.

P. acnes är en grampositiv anaerob stav och utgör cirka 50 procent av normalfloran på huden och har främst blivit associerad med hudåkomman acne vulgaris⁸. Den har generellt blivit betraktad som en kommensal bakterie, men ett ökande antal studier visar att *P. acnes* kan orsaka olika typer av infektioner vilket ger stöd åt hypotesen att *P. acnes* kan besitta patogena egenskaper.

Fynd som stödjer att *P. acnes* kan vara inblandad i utveckling av prostatacancer har publicerats. Nyligen redovisades en ökad proliferation och förhöjda nivåer av ett antal cytokiner (IL-6 och IL-8) hos normala prostataepitelceller när de infekterats med *P. acnes*⁹. Man fann dessutom att bakterien kan trigga en produktion av reaktiva syreradikaler. Endast ett fåtal studier är gjorda på patientmaterial med syftet att studera om *P. acnes* har en bidragande roll i utveckling av prostatacancer. En stor brist i dessa studier har dock varit avsaknaden av ett representativt kontrollmaterial.

Med beaktande av detta genomför vi därför nu en studie där vi inte enbart undersöker förekomsten av *P. acnes* i prostatavävnad från män med prostatacancer (n=100) utan även förekomsten av bakterien i prostatavävnad hos män som genomgått cystoprostatektomi i behandlande syfte för diagnostiserad blåscancer (n=50). Vid denna operation tas rutinmässigt även prostatakörteln bort. Prostatakörteln seriesnittas och endast män med tumörfri prostatakörtel accepteras som kontrollpersoner.

Utifrån detta unika material vill vi öka kunskapen om *P. acnes* och dess roll som en bidragande faktor till en utveckling av prostatacancer. Genom att dessutom utföra genotypiska analyser vill vi även försöka svara på frågeställningen om det finns prostataspecifika *P. acnes* som möjligen skiljer sig från de *P. acnes* som återfinns på huden.

Eftersom detta är en pågående studie där det återstår att samla in och analysera material från 15 kontrollpatienter, redovisas här inga specifika resultat. Indikationen i dagsläget är dock att *P. acnes* är mer vanligt förekommande hos män med prostatacancer än hos män utan sjukdomen och att det finns *P. acnes* i prostatakörteln som skiljer sig genetiskt från dem som koloniserar huden.

ANTIINFLAMMATORISK BEHANDLING

Om resultaten i denna avhandling kan bekräftas i ytterligare studier kan detta öppna framtida möjligheter för preventiva insatser genom att exempelvis erbjuda antiinflammatoriska läkemedel till män med kronisk prostatainflammation. För den enskilde patienten kan möjligen även terapier där man stärker det skyddande immunförsvaret vara ett alternativ för att motverka prostatacercertillväxt som enskild behandling eller som komplement till övrig behandling. Skulle det vidare även säkerställas att *P. acnes* har en bidragande roll i prostatacancerutvecklingen skulle det i framtiden kunna leda till olika vaccinationsterapier.

AVHANDLINGENS TITEL

"Infection induced chronic inflammation and its association with prostate cancer initiation and progression."

REFERENSER

1. Nelson WG, De Marzo AM, Isaacs WB. Prostate cancer. N Engl J Med. 2003 Jul 24;349(4):366-81.
2. Weitzman SA, Gordon LI. Inflammation and cancer: role of phagocyte-generated oxidants in carcinogenesis. Blood. 1990 Aug 15;76(4):655-63.
3. Culig Z, Steiner H, Bartsch G, Hobisch A. Interleukin-6 regulation of prostate cancer cell growth. J Cell Biochem. 2005 Jun 1;95(3):497-505.
4. De Marzo AM, Marchi VL, Epstein JI, Nelson WG. Proliferative inflammatory atrophy of the prostate: implications for prostatic carcinogenesis. Am J Pathol. 1999 Dec;155(6):1985-92.
5. Carlos TM. Leukocyte recruitment at sites of tumor: dissonant orchestration. J Leukoc Biol. 2001 Aug;70(2):171-84.
6. Miller AM, Pisa P. Tumor escape mechanisms in prostate cancer. Cancer Immunol Immunother. 2007 Jan;56(1):81-7.
7. Cohen RJ, Shannon BA, McNeal JE, Shannon T, Garrett KL. *Propionibacterium acnes* associated with inflammation in radical prostatectomy specimens: a possible link to cancer evolution? J Urol. 2005 Jun;173(6):1969-74.
8. Perry AL, Lambert PA. *Propionibacterium acnes*. Lett Appl Microbiol. 2006 Mar;42(3):185-8.
9. Fassi Fehri L, Mak TN, Laube B, Brinkmann V, Ogilvie LA, Mollenkopf H, et al. Prevalence of *Propionibacterium acnes* in diseased prostates and its inflammatory and transforming activity on prostate epithelial cells. Int J Med Microbiol. 2011 Jan;301(1):69-78.





Mer än sju års samlad klinisk erfarenhet av njurcellscancer och levercellscancer*



Bayer HealthCare

Bayer AB. Box 606. 169 26 Solna. Tel. 08-580 223 00.

 **Nexavar®**
(sorafenib) tabletter

* Levercellscancer: Nexavar är indicerat för behandling av patienter med levercellscancer (se avsnitt 5.1 i SPC).
Njurcellscancer: Nexavar är indicerat för behandling av patienter med avancerad njurcellscancer som sviktat på tidigare interferon-alfa- eller interleukin-2-baserad behandling eller som ej anses lämpliga för sådan behandling.

Nexavar® (sorafenib) 200 mg filmdragerad tablett. **Rx, F.** **Indikationer:** Nexavar är indicerat för behandling av patienter med levercellscancer. Nexavar är indicerat för behandling av patienter med avancerad njurcellscancer som sviktat på tidigare interferon-alfa- eller interleukin-2-baserad behandling eller som ej anses lämpliga för sådan behandling. **Varning och försiktighet:** Hand-fotsyndrom, hudutslag, fatigue, illamående, diarré och blödningar är de vanligaste biverkningarna med Nexavar. **Farmakoterapeutisk grupp:** Cytostatiska/cytotoxiska medel, proteinkinashämmare, ATC-kod: L01XE05. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. Läs bipacksedeln för fullständig information. **Datum för senaste översyn av SPC:** Februari 2013. För övrig information inklusive varningar, pris och kontaktuppgifter, se www.fass.se

Stromats betydelse för tumörutveckling och metastasering har sedan 90-talet alltmer kommit i fokus för forskningen. Vid tumörutveckling förändras stromat och själva definitionen på en invasiv cancer är när tumörcellerna bryter igenom basalmembranet. I sin avhandling har medicine doktor **Hanna Nyström**, Institutionen för kirurgisk och perioperativ vetenskap, Umeå universitet, funnit att cirkulerande typ IV-kollagen med stromalt ursprung är en ny lovande tumörmarkör för kolorektala levermetastaser. Här presenterar hon sin avhandling.

Kolorektal cancer är fortsatt en av världens vanligaste tumörsjukdomar. Cirka hälften av patienterna med kolorektal cancer diagnostiseras med kolorektala levermetastaser. Carcinoembryonalt antigen (CEA) är den bästa tumörmarkören för kolorektala levermetastaser, men används inte för screening på grund av suboptimal sensitivitet och specificitet. Cirka 50 procent av patienterna med kolorektal cancer har förhöjda värden av detta glykoprotein^{1,2}. Eftersom den enda

möjligheten till varaktig bot för dessa patienter är radikal leverresektion är det av yttersta vikt att hitta levermetastaser medan sjukdomen fortfarande är resektabel.

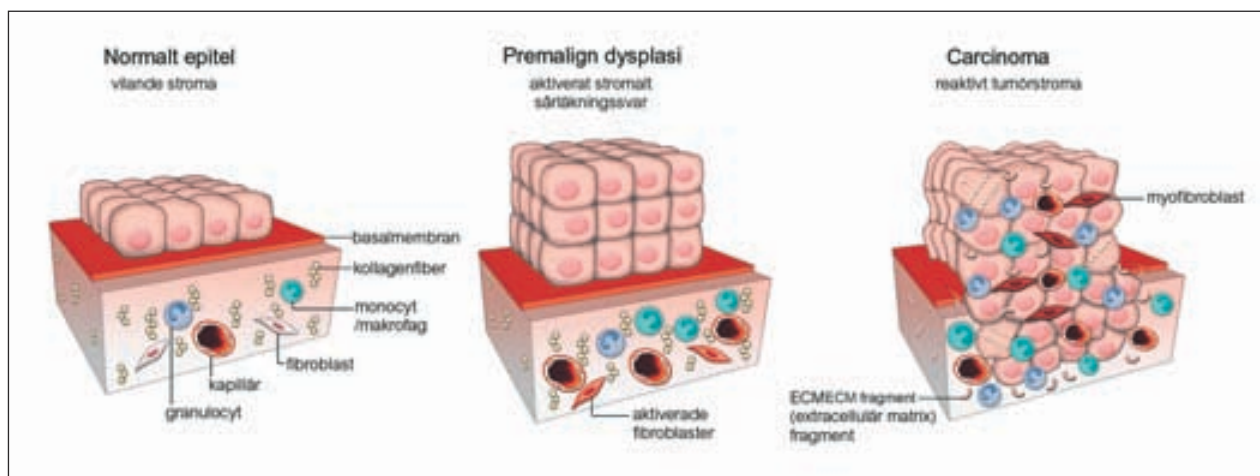
STROMATS ROLL I TUMÖRUTVECKLING

Under många år har framförallt cancercellen stått i forskningens fokus. Dock har man sedan 90-talet även börjat undersöka stromats betydelse för tumörutveckling och metastasering. Tumörstro-

mat utgörs av de benigna cellerna i en tumör, det vill säga immunceller, blodkärlens celler, fibroblaster och den bindväv som produceras av dessa och cancercellerna. Bindväven består av proteiner som exempelvis kollagener, proteoglykaner och glykosaminoglykaner.

Vid tumörutveckling förändras stromat och själva definitionen på en invasiv cancer är när tumörcellerna bryter igenom en specialiserad del av stromat, nämligen basalmembranet (figur 1). Typ

ADENOM-CARCINOMSEKVENSEN VID KOLOREKTAL CANCER



Figur 1. I det normala stromat råder organisation och struktur med ett intakt basalmembran, men i premalign dysplasi sker en reorganisation av extracellulära matrix, en ökad angiogenes samt aktivering och rekrytering av stromala celler. Vid invasiv cancer bryter tumörcellerna igenom basalmembranet och stromat har kraftigt remodellerats.

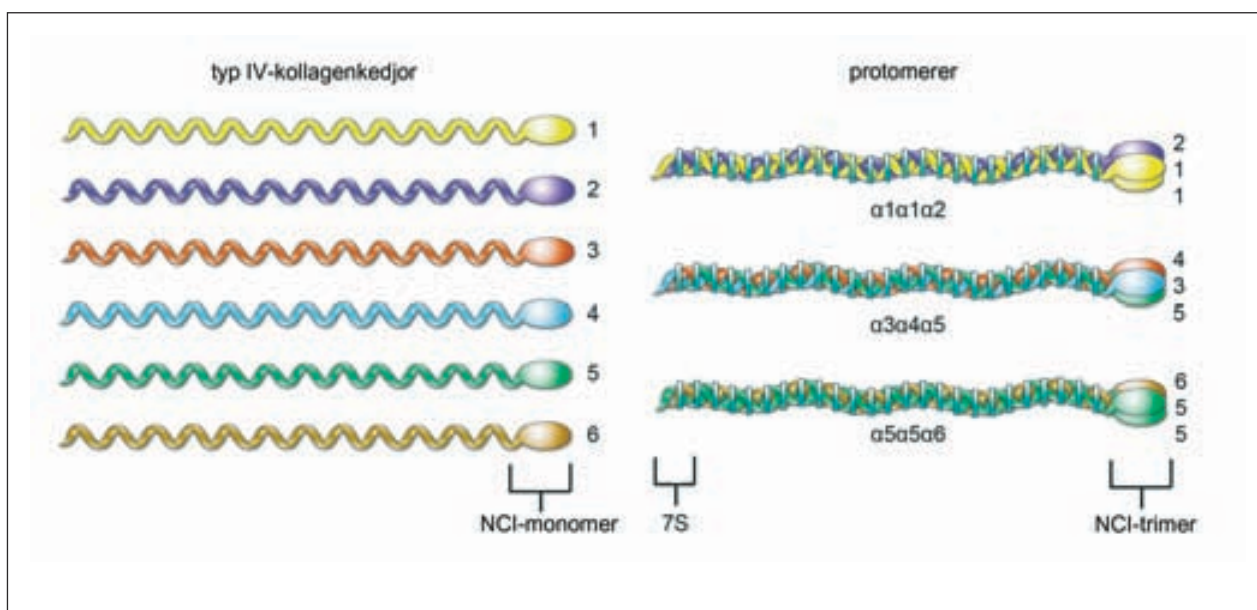
Kolorektala levermetastaser

STROMALA KOLLAGENER en källa till nya tumörmarkörer

”Kolorektal cancer
är fortsatt en av
världens vanligaste
tumörsjukdomar.”



UPPBYGGNAD AV TYP IV-KOLLAGEN



Figur 2. De sex olika α -kedjorna i typ IV-kollagen och dess uppbyggnad i tre olika protomerer.

IV-kollagen är det vanligast förekommande basalmembransproteinet i kroppen. Det består av en trimer, där tre olika kombinationer av sex α -kedjor ($\alpha 1-\alpha 6$) ger basalmembranet dess unika och organspecifika egenskaper (figur 2)³. Typ IV-kollagen har i en tidigare studie undersökts som tumörmarkör för levermetastaser, med lovande resultat⁴.

Det är känt att cancerceller kan undgå en särskild variant av celldöd (anoikis) genom kontakt till extracellulärt matrix via adhesionsmolekyler som integriner. Försök har visat att genom att uppreglera cancercellers egenproduktion utav typ IV-kollagen, så genererar man en selektivt kraftigt levermetastaserande cellinje (murine lung carcinoma)⁵. Detta berodde på att tumörcellerna undgick anoikis då fokalt adhesionskinas (FAK) aktiverades via bindning av $\alpha 2$ -integrin till typ IV-kollagen. Man kunde också förhindra levermetastasering genom att blockera den endogena produktionen⁵. $\alpha 2$ -integrin är ett adhesionsprotein som binder till bland annat typ IV-kollagen.

Det har också visats att det i en levermetastaserande melanomcellinje (B16) uttrycks höga nivåer av $\alpha 2$ -integrin jämfört med icke levermetastaserande cellinjer och att när $\alpha 2$ -integrin blockerades tappade melanomet sin levermetastaserande egenskap⁶. Typ IV-kollagen

”Typ IV-kollagen är en ny lovande tumörmarkör för kolorektala levermetastaser.”

är dessutom i leverns sinusoider direkt exponerat för eventuella hematogent burna tumörceller via portacirkulationen från tarmen.

Man kan därför spekulera i att levern utgör en optimal miljö för metastasering. Och vidare för att kunna undgå anoikis bör det finnas fördelar för cancerceller som kan skapa ett eget gynnsamt stroma.

Vermuelen et al. beskrev 2001 tre olika metastasmönster hos kolorektala levermetastaser⁷. De två mest förekommande typerna var den desmoplastiska typen som kännetecknas av en kraftig desmoplastisk reaktion med ett tätt inflammatoriskt infiltrat som separerar tumörceller och leverparenkym. I den andra typen som kallas pushing trycker tumörcellerna undan normalt leverpa-

renkym, utan desmoplastisk reaktion eller kraftig inflammation kring metastasen. Gruppen beskrev också en mer ovanlig form, nämligen replacement där tumörcellerna växte i befintliga sinusoider, med bevarad vävnadsarkitektur. I andra beskrivningar i litteraturen kan man hitta termer som kapslad respektive ickekapslad levermetastas⁸.

EN LOVANDE TUMÖRMARKÖR

I min avhandling ville vi undersöka om basalmembransproteinet typ IV-kollagen mätt i plasma med ELISA-teknik kan användas som tumörmarkör för att detektera kolorektala levermetastaser. Vidare ville vi kartlägga om nivåerna av typ IV-kollagen kunde relateras till leverns metastasbörda och även undersöka om vi kunde upptäcka recidiv postoperativt. Vi ville också se om höga uppmätta plasmanivåer korrelerade med ett starkt vävnadsuttryck i tumören.

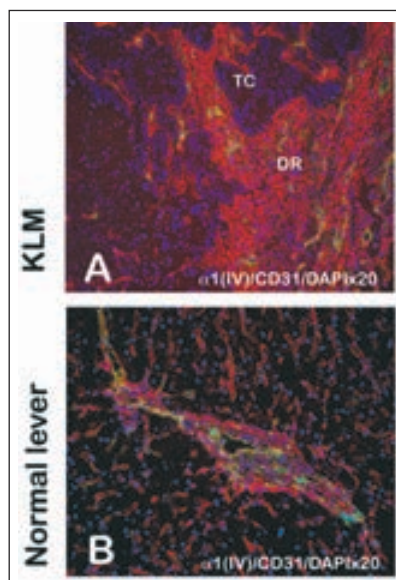
Vi fann att cirkulerande typ IV-kollagen är en ny lovande tumörmarkör för detektion av kolorektala levermetastaser och att patienter med primär kolorektal cancer (TNM stadium I-III) har normala nivåer av typ IV-kollagen⁹. Vi analyserade först nivåerna hos en grupp patienter med icke resektabel sjukdom. Där såg man att de initialt mycket höga nivåerna av typ IV-kollagen sjönk under

palliativ cellgiftsbehandling för att senare stiga vid sjukdomsprogress, vilket tyder på att typ IV-kollagen speglar tumörbördan.

Vi gick då vidare och granskade metastasvolymen på CT innan behandlingen startade och fann att typ IV-kollagen nivåerna korrelerade med den CT-klassificerade tumörbördan. Med hjälp av immunhistokemi kunde vi se att protomeren $\alpha 1\alpha 1\alpha 2$ utgjorde typ IV-kollagenet i kolorektala levermetastaser och att detta proteinuttryck var mycket starkt (figur 3). Vi såg också att typ IV-kollagen ($\alpha 1\alpha 1\alpha 2$) normalt uttrycks i leverns sinusoider och i kärlens basalmembran (figur 3).

Vidare fann vi i våra uppföljande studier att typ IV-kollagen är förhöjt hos patienter med resektabla kolorektala levermetastaser. Vi visade också att det är förhöjt hos patienter med ett postoperativt recidiv i levern och att det hos patienter utan kända recidiv sjönk till normala nivåer¹⁰. Cirkulerande typ IV-kollagen jämfördes även med markören CEA och man kunde se flera fördelar med den stromala markören i denna jämförelse¹⁰.

TYP IV-KOLLAGENUTTRYCK I LEVER-METASTASER OCH FRISK LEVER



Figur 3. Immunofluorescens av kolorektal levermetastas (A) och normal lever (B) färgad för $\alpha 1(IV)$ -kedjan (rött), kärlmarkören CD31 (grönt) och DAPI-färgning av cellkärnor (blått). Kolokalisation i gult. Typ IV-kollagen uttrycks starkt i kolorektala levermetastaser, särskilt i den desmoplastiska reaktionen (DR) som omger tumörcellerna (TC). I normal lever uttrycks typ IV-kollagen i sinusoiderna och i kärlens basalmembran.

Förklaring: KLM = kolorektala levermetastaser

Vi fann dessutom att om man kombinerade de två markörerna i en gemensam analys var denna sammanslagna markör signifikant bättre på att detektera patienterna med kolorektala levermetastaser än endera markören var för sig. Dessutom hade nivåerna av både typ IV-kollagen och CEA ett prognostiskt värde, där den sämsta överlevnaden fanns hos patienterna med höga nivåer av båda markörerna.

Vi undersökte typ I-, typ III- och typ IV-kollagenuttryck i tumörvävnaden hos primär kolorektal cancer som metastaserade till levern. Vi fann att det hos dessa patienter förelåg höga typ IV-kollagenuttryck i anslutning till cancercellerna i den invasiva delen av den kolorektala tumören och att detta skiljde sig åt från ickemetastaserande kolorektal cancer där det endast fanns mycket låga uttryck eller helt saknades¹¹. Höga nivåer av typ IV-kollagen korrelerade med en ökad risk att diagnostiseras med kolorektala levermetastaser.

Fynden av de tre olika beskrivna metastasmönstren (figur 4) hade aldrig tidigare relaterats till överlevnaden. Vi

VILDTYP RAS ÄR EN NY PREDIKTIV BIOMARKÖR FÖR BEHANDLINGSEFFEKT MED VECTIBIX®¹



Nya data vid mCRC visar att vildtyp RAS är en prediktiv biomarkör för behandlingseffekt med Vectibix®¹



Tillägg av Vectibix® till FOLFOX i första linjen vid mCRC* ger en förlängd överlevnad på ~6 månader jämfört med enbart FOLFOX (26 mån jämfört med 20,2 månader, $p = 0,043$)²



AMGEN® www.amgen.se

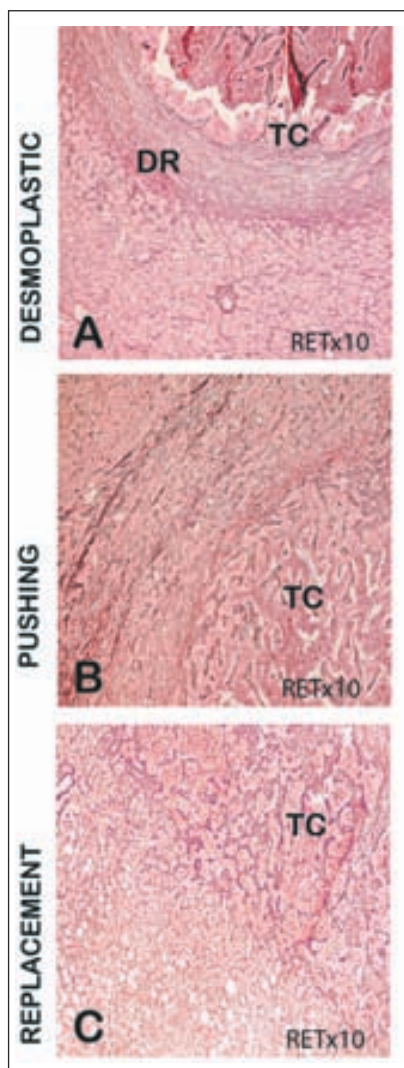
*metastaserande kolorektalcancer

Vectibix®
(panitumumab)

Vectibix® (panitumumab) R, EF, ATC-kod L01XC08 **Indikation:** Vectibix® är indicerat som behandling av vuxna patienter med metastaserande kolorektalcancer (mCRC) med vildtyp RAS: • 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: 07/2013. För fullständig information vid förskrivning, produktresumé och aktuella priser, se www.fass.se. ▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. PMO-SWE-AMG-183-2013- September-P

1) Vectibix® produktresumé, Amgen 07/2013 www.fass.se 2) Douillard J-Y et al. N Engl J Med 2013;369(11):1023–1034.

OLIKA VÄXTMÖNSTER AV KOLOREKTALA LEVERMETASTASER



Figur 4. Metastatiska typer av kolorektala levermetastaser i retikulinfärgning (RET). Desmoplastic (A) kännetecknas av en desmoplastisk reaktion (DR) som separerar tumörceller (TC) från normalt parenkym. Vid pushing (B) trycker TC undan det normala parenkymet, men utan DR. Vid den minst vanliga typen, replacement (C), växer TC i befintliga sinusoider och bevarad arkitektur, sida-vid-sida med hepatocyterna.

undersökte därför om det förelåg en relation mellan metastasmönstren och överlevnaden. I den första studien av detta såg vi att patienter med pushingtypen av kolorektala levermetastaser hade signifikant sämre långtidsöverlevnad jämfört

med den desmoplastiska typen¹¹. Vi såg också att patienter med pushingtypen vid recidiv uppvisade en mer disseminerad tumorsjukdom än recidiv hos patienter med den desmoplastiska typen, hos vilka recidiven framförallt satt i levern¹¹.

SAMMANFATTNING

Typ IV-kollagen är en ny lovande tumörmarkör för kolorektala levermetastaser, där de cirkulerande nivåerna speglar leverns tumörbörda och också kan användas för att hitta patienter med recidiverande kolorektala levermetastaser efter resektion. Kombinationen av CEA och typ IV-kollagen är bättre än endera markören separat. Kompositionen och uttrycken av stromala kollagener i primärtumören förutsäger risken att diagnostiseras med kolorektala levermetastaser. Metastasmönstret av kolorektala levermetastaser är relaterat till patienternas överlevnad, där patienter med pushingtypen har en mycket dålig prognos, trots optimal kirurgisk och onkologisk behandling.

En bättre markör för tidig upptäckt av kolorektala levermetastaser kan radikalt förbättra överlevnaden för dessa patienter, då resektabiliteten avgör huruvida sjukdomen är möjlig att bota. Dessutom tycks även det sätt metastaserna växer vara viktig för utgången.

Uppenbarligen får inte patienter med pushingtypen den optimala behandlingen i dag. Det är viktigt att identifiera de biologiska mekanismer som ligger bakom detta och om man kan klassificera metastasmönstret preoperativt. Vidare tycks typ IV-kollagen ha en roll i den levermetastaserande processen och detta skulle kunna leda till upptäckt av nyckelmekanismer som kan användas som biologiska mål vid behandling.

REFERENSER

1. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, et al. An evaluation of the carcinoembryonic antigen (CEA) test for monitoring patients with resected colon cancer. *JAMA* 1993;270(8):943-7

2. Tan E, Gouvas N, Nicholls RJ, et al. Diagnostic precision of carcinoembryonic antigen in the detection of recurrence of colorectal cancer. *Surg Oncol* 2009;18(1):15-24
3. Hudson BG, Tryggvason K, Sundaramoorthy M, et al. Alport's syndrome, Goodpasture's syndrome, and type IV collagen. *N Engl J Med* 2003;348(25):2543-56

4. Ambiru S, Miyazaki M, Nakagawa K, et al. Increased serum type IV collagen 7-S levels in patients with hepatic metastasis. *Am J Gastroenterol* 1995;90(5):783-7

5. Burnier JV, Wang N, Michel RP, et al. Type IV collagen-initiated signals provide survival and growth cues required for liver metastasis. *Oncogene* 2011;30(35):3766-83

6. Yoshimura K, Meckel KF, Laird LS, et al. Integrin alpha2 mediates selective metastasis to the liver. *Cancer Res* 2009;69(18):7320-8

7. Vermeulen PB, Colpaert C, Salgado R, et al. Liver metastases from colorectal adenocarcinomas grow in three patterns with different angiogenesis and desmoplasia. *J Pathol* 2001;195(3):336-42

8. Lunevicius R, Nakanishi H, Ito S, et al. Clinicopathological significance of fibrotic capsule formation around liver metastasis from colorectal cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2001;127(3):193-9

9. Nystrom H, Naredi P, Hafstrom L, et al. Type IV collagen as a tumour marker for colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol* 2011;37(7):611-7

10. Nyström H TB, Björklund M, Naredi P, Sund M. Improved tumor marker sensitivity by combined type IV collagen and CEA measurements in colorectal liver metastases. Manuscript submitted 2013

11. Nystrom H, Naredi P, Berglund A, et al. Liver-metastatic Potential of Colorectal Cancer Is Related to the Stromal Composition of the Tumour. *Anticancer Res* 2012;32(12):5183-91

HANNA NYSTRÖM, MEDICINE DOKTOR, INSTITUTIONEN FÖR KIRURGISK OCH PERIOPERATIV VETENSKAP, UMEÅ UNIVERSITET, UMEÅ, HANNA.NYSTROM@SURGERY.UMU.SE

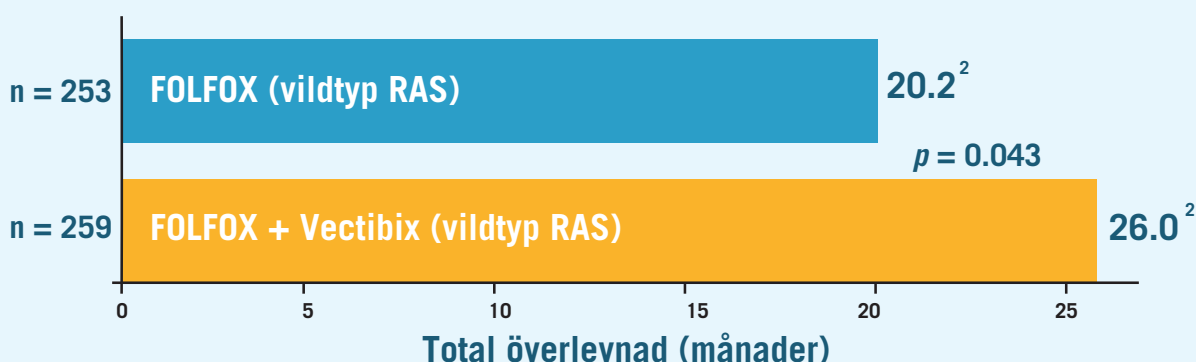


BEHANDLING AV VUXNA PATIENTER MED mCRC* MED VILDTYP RAS

- i kombination med kemoterapi och som monoterapi¹



Tillägg av Vectibix® till FOLFOX hos patienter med mCRC* och vildtyp RAS ger en förlängd överlevnad på ~6 månader i första linjen jämfört med enbart FOLFOX²



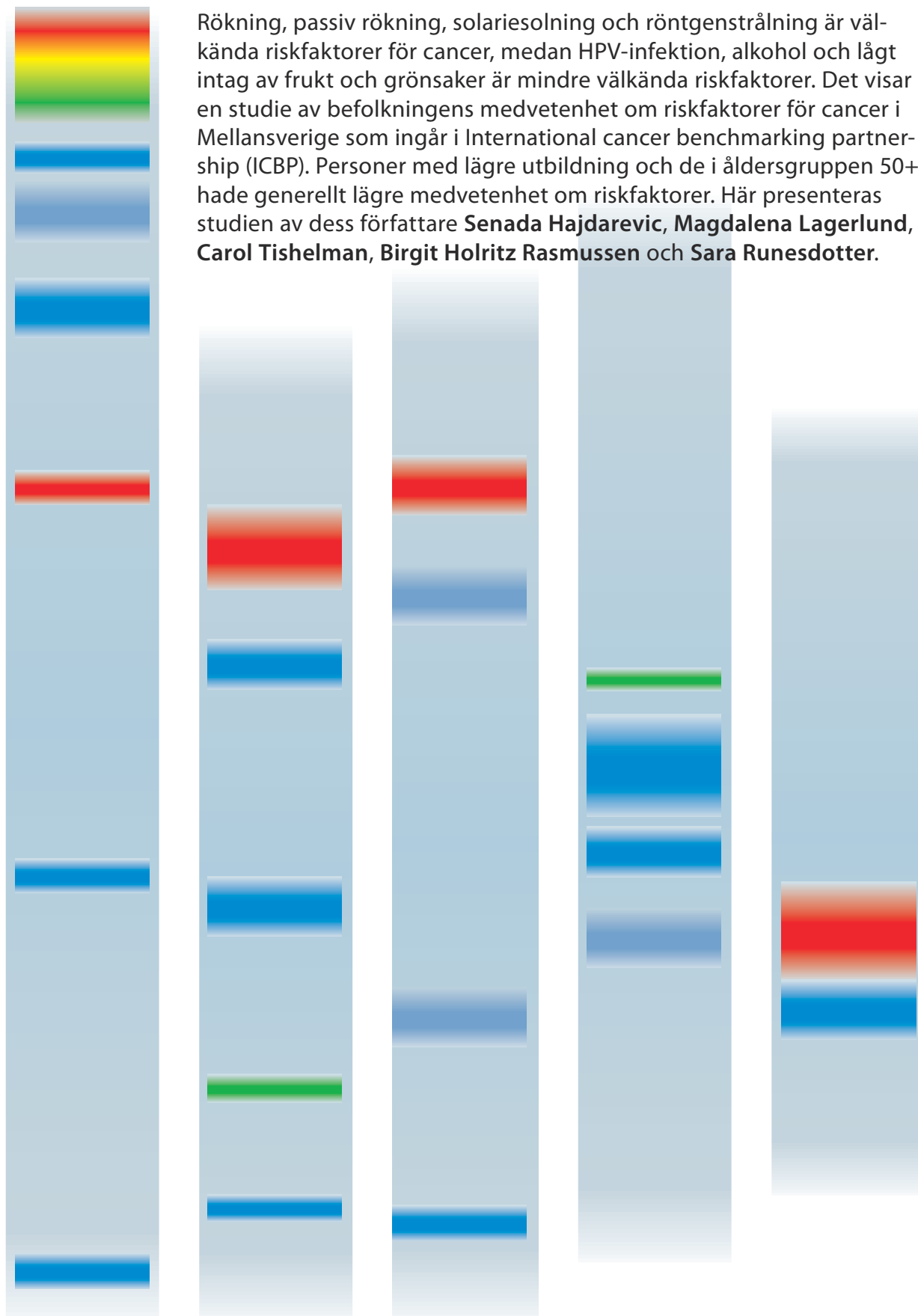
* metastaserande kolorektalcancer

www.amgen.se

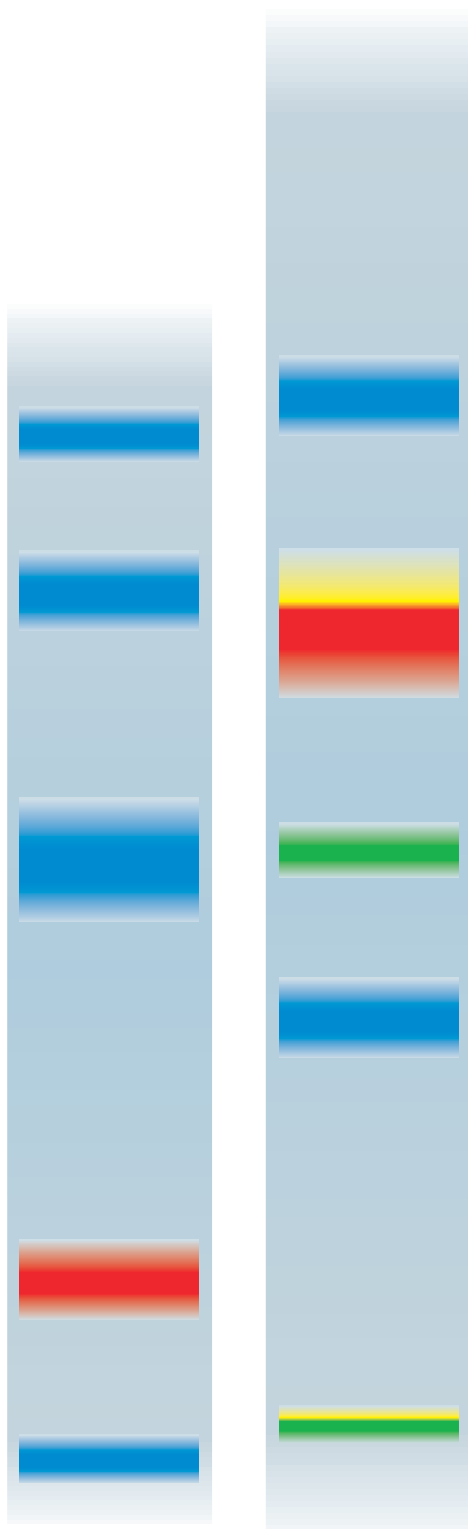
Vectibix® (panitumumab) R_x EF, ATC-kod L01XC08 Indikation: Vectibix® är indicerat som behandling av vuxna patienter med metastaserande kolorektalcancer (mCRC) med vildtyp RAS: • i första linjens behandling i kombination med FOLFOX • i andra linjens behandling i kombination med FOLFIRI för patienter som har fått fluoropyrimidin-baserad 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: 07/2013. För fullständig information vid förskrivning, produktresumé och aktuella priser, se www.fass.se. ▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. PMO-SWE-AMG-182-2013- September-P

Vectibix®
(panitumumab)

Kända och okända riskfaktorer



för cancer bland svenskar



INTERNATIONAL CANCER BENCHMARKING PARTNERSHIP (ICBP)

• Syfte: att förklara skillnader i överlevnad i cancer mellan länder med jämbördiga och jämförbara sjukvårdssystem

• Medverkande länder: Australien, Danmark, England, Kanada, Nordirland, Norge, Sverige och Wales

• Studierna fokuserar på: bröstcancer, kolorektalcancer, lungcancer och ovarialcancer (den sistnämnda var ej inkluderad för Sverige)

• Arbetet är indelat i fem moduler som på olika sätt försöker identifiera möjliga orsaker till skillnader i canceröverlevnad:

1. Insamling av epidemiologiska grunddata (bland annat överlevnad, screening, förloppet från upptäckt till diagnos och behandling)
2. Befolkningens medvetenhet och beteenden
3. Primärvårdens uppfattningar och agerande
4. Grundorsaker till sent diagnostiserande
5. Olika behandlingsmönster

Länkar för mer information:

http://www.skl.se/vi_arbetar_med/halsaochvard/cancer-ward/utvecklingsarbeten_cancervard/internationell_jamforelse

<http://www.cancerresearchuk.org/cancer-info/spotcancer-early/ICBP/>

Sverige insjuknar årligen 55 000 personer i cancer och antalet fall beräknas fortsätta öka i framtiden. Trots att femårsöverlevnaden har förbättrats är cancer fortfarande den näst vanligaste dödsorsaken i Sverige¹. En bidragande orsak till förhöjd cancerdödlighet antas vara att diagnosen försenas på grund av bristande medvetenhet om varningstecken på cancer och att det fördröjer uppsökande av vård².

Ett samband mellan bristande kunskap om cancer och försenat uppsökande av vård har tidigare påvisats³. Preventionsprogram med syfte att öka kunskap om cancer har dock endast visats ha en blygsam effekt på medvetenhet om cancer och tidigt uppsökande av vård⁴. Väsentliga brister finns fortfarande vad gäller medvetenhet om cancer både internationellt⁵⁻⁷ och i Sverige⁸.

För att kunna förbättra preventionsprogram, öka medvetenhet om cancer och skräddarsy information till olika riskgrupper behöver vi veta mer om allmänhetens medvetenhet och uppfattningar om cancer.

STUDIE OM RISKMEDVETENHET

Syftet med denna studie är att beskriva medvetenhet om olika riskfaktorer för cancer i en population i Mellansverige. Studien ingår som en del i ICBP (International cancer benchmarking partnership), där även Australien, Danmark, England, Kanada, Nordirland, Norge och Wales deltar. Syftet med ICBP är att försöka förklara skillnader i överlevnad i cancer mellan länder med jämbördiga och jämförbara sjukvårdssystem. Studierna fokuserar på bröstcancer, kolorektalcancer, lungcancer och ovarialcancer och arbetet är indelat i fem moduler (se faktaruta).

INDIVIDUELLA RISKFAKTORER FÖR CANCER

1. Rökning.
2. Att utsättas för passiv rökning.
3. Att dricka mer än en enhet alkohol om dagen. En enhet alkohol motsvarar 3 cl starksprit, 33 cl mellanöl eller ett litet glas vin.
4. Att äta färre än fem frukt- och grönsaksportioner om dagen.
5. Att äta rött kött eller förbehandlat kött en gång om dagen eller oftare. Med förbehandlat kött menas kött som har röckts, saltats eller konserverats på kemisk väg.
6. Att vara kraftigt överviktig.
7. Att ha blivit bränd av solen mer än en gång som barn.
8. Att vara över 70 år gammal.
9. Att ha en nära släkting med cancer.
10. Att ha en HPV-infektion, humant papillomvirus.
11. Att inte vara särskilt fysiskt aktiv.
12. Att sola i solarium.
13. Att utsättas för joniserande strålning från till exempel radioaktiva material, röntgen eller radon.

Figur 1. De individuella riskfaktorer för cancer som undersöktes i modul 2 i ISBP.

Denna studie utgår från modul två i ICBP (ovariälcancer ingår inte i den svenska delen). Syftet med modul två i ICBP var att undersöka medvetenhet och uppfattningar om cancer hos allmänheten i de olika länderna^{6,9}.

Studien bygger på telefonintervjuer av cirka 2 000 personer 50 år eller äldre (50+) och cirka 1 000 personer mellan 30–49 år. Den har godkänts av den regionala etikprövningsnämnden i Stockholm.

Den svenska delen av ICBP-projektet (alla moduler) har utförts under ledning av Sveriges kommuner och landsting med ekonomiskt stöd från staten inom ramen för cancerstrategiarbetet.

Datainsamlingen genomfördes i sjukvårdsregionerna Stockholm-Gotland och Uppsala-Örebro (landstingen i Uppsala, Södermanland, Gävleborg, Dalarna, Värmland, Örebro och Västmanlands län). De två regionerna utgör tillsammans drygt 40 procent av Sveriges befolkning och inkluderar en variation av stora och mellanstora städer, samt glesbygd.

Ett slumpmässigt, populationsbaserat urval gjordes från Statens person- och adressregister (SPAR). Bland 2 440 kontaktade personer i åldersgruppen 30–49 genomfördes 1031 fullständiga intervjuer (42,3 procent), och bland de 5 491 personer som kontaktades i åldersgruppen 50+ genomfördes 2 039 intervjuer (37,1 procent).

Medvetenhet om 13 olika riskfaktorer för cancer mättes (figur 1). Uppgifter om ålder, kön, födelseland och sjukvårdsregion erhöles från SPAR. Information om utbildning (examen från högskola eller universitet definierades som hög utbildning och övrig utbildning som lägre) erhöles från intervjudata. Analyser av data från dessa grupper skulle kunna ge viss vägledning i utformningen av riktade informationskampanjer.

Ogiltiga värden ("vet ej" och "vill inte svara") utgjorde tillsammans mindre än tre procent av svaren för alla riskfaktorer utom för "rött eller förbehandlat kött" (5,5 procent), och ingick inte i beräkning av frekvenser och procenttal som redovisas i text och tabeller. De avvikelser mellan grupper som belyses i texten är statistiskt signifikanta ($p < 0,05$).

9 AV 13 RISKFAKTORER KÄNDA

En sociodemografisk beskrivning av studiedeltagarna och en jämförelse med det slumpmässiga urvalet från SPAR redovisas i tabell 1. Bland studiedeltagarna fanns en något lägre andel personer över 70 års ålder, och en större andel kvinnor, svenskfödda och gifta personer i jämförelse med det slumpmässiga urvalet från SPAR.

Medvetenhet om respektive riskfaktor presenteras i tabell 2 för hela urvalet och för olika sociodemografiska grupper. I genomsnitt kände studiedeltagarna till 9,1 av de 13 undersökta riskfaktorerna för cancer. Lägst antal riskfaktorer kände de till som var 50 år eller äldre (8,9), män (9,0) och de som hade lägre utbildning (8,7).

Lågt intag av frukt och grönsaker är den riskfaktor för cancer som var minst känd (36 procent). Bland dem som var över 50 år gamla och hade lägre utbildning fann vi att en mindre andel instämde i att detta är en riskfaktor. Knappt hälften (49 procent) av de tillfrågade kände till att **alkohol** är en riskfaktor för cancer. Minst kännedom om denna riskfaktor hade män och svenskfödda. Vi fann en något större medvetenhet om att **rött och förbehandlat kött** är en riskfaktor för cancer (62 procent). De som hade lägre utbildning var mindre benägna att instämma i att detta är en riskfaktor.

Ett annat relativt okänt riskområde var **HPV-infektioner**. Majoriteten av de intervjuade kände inte till vad en HPV-infektion är (58 procent). Speciellt tydligt var detta bland äldre, män och dem med lägre utbildning. Enbart 36 procent av de tillfrågade höll med om att HPV-infektion är en riskfaktor för cancer. Bland dem som uppgav att de visste vad en HPV-infektion är var motsvarande andel 86 procent. I minst utsträckning instämde äldre (50+) och de med lägre utbildning i påståendet att HPV-infektion är en riskfaktor för cancer (dessa procentsatser är inte presenterade i tabellen).

Den mest välkända riskfaktorn för cancer i detta urval var **rökning** (98 procent) och nästan lika välkända riskfaktorer var **passiv rökning** (95 procent), **röntgenstrålning** (95 procent) och **solariesolning** (94 procent). Medvetenheten om att

Aloxi[®] (palonosetron) – nu även som kapsel¹

När man ger cytostatika oralt är det en fördel att även ge antiemetika oralt.

Nu finns Aloxi, kapsel 0.5 mg, tillgängligt och skall ges ungefär en (1) timme innan kemoterapien påbörjas¹

En engångsdos av Aloxi kapsel har jämförbar antiemetisk effekt med en engångsdos intravenös Aloxi och effekten varar upp till 5 dagar²



www.cancerillamaende.se

Referenser: 1. Aloxi produktresumé 2013-05. 2. Boccia et al Supportive Care Cancer 2013;21:1453-1460.

Aloxi (A04AA05) Injektionsvätska, lösning 250 µg, 5 ml injektionsflaska är indicerat för: 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. Dosering: 250 µg palonosetron ges som en enstaka intravenös bolusdos ungefär 30 minuter innan kemoterapien påbörjas. Injektionen av Aloxi skall ta 30 sekunder. Rx. EF.

Aloxi (A04AA05) Blisterförpackning innehållande en eller fem mjuka kapslar är indicerat för: profylax mot illamående och kräkningar i samband med måttligt emetogen kemoterapi vid cancer. Dosering: 500 µg palonosetron ges oralt ungefär 1 timme innan kemoterapien påbörjas. Rx. EF.

Uppdatering av produktresumén 2013-05. För fullständig information vid förskrivning se fass.se 009ALO-SE-2013

Aloxi[®]
palonosetron HCl soft capsules

sobi
Swedish Orphan Biovitrum AB
112 76 Stockholm
Telefon: 08 697 20 00
www.sobi.com

SOCIODEMOGRAFISK FÖRDELNING

Sociodemografisk variabel	Intervjuade		Slumpmässigt urval från SPAR	
	N	%	N	%
Ålder*				
30-49	1031	33,6	7974	34,8
50-69	1469	47,9	10103	44,0
70+	570	18,6	4867	21,2
Kön				
Kvinnor	1718	56,0	11751	51,2
Män	1352	44,0	11193	48,8
Sjukvårdsregion				
Stockholm-Gotland	1532	49,9	11450	49,9
Uppsala-Örebro	1538	50,1	11494	50,1
Födelseland (SPAR)				
Sverige	2689	87,6	18647	81,3
Annat	381	12,4	4297	18,7
Civilstånd				
Gift eller registrerat partnerskap	1747	56,9	11241	49,0
Ogift	664	21,6	6005	26,2
Skild	454	14,8	3759	16,4
Änka/änkling	205	6,7	1939	8,5
Utbildningsnivå**				
Högskole-/universitetsexamen	1248	40,7	-	-
Lägre/övrig	1812	59,0	-	-

Tabell 1. Sociodemografisk fördelning och jämförelse mellan de som intervjuades i studien och de som ingick i det slumpmässiga urvalet från SPAR.

Förklaringar: * Antal intervjuade i åldersgrupperna 30-49 och 50+ var förbestämt;

** Information om utbildning saknades för urvalet från SPAR.

det är en riskfaktor för cancer att ha blivit **bränd av solen som barn** var dock lägre (71 procent). Vi fann vidare att en något mindre andel uppgav detta som riskfaktor bland de äldre (50+), bland män och bland dem med lägre utbildning.

Att **kraftig övervikt** är en riskfaktor för cancer angav drygt två tredjedelar av deltagarna i denna undersökning (72 procent). Kvinnor, de med lägre utbildning och svenskfödda var mindre benägna att instämma i detta. En något mindre andel kände till att **låg fysisk aktivitet** är en riskfaktor för cancer (64 procent). Personer som var över 50 år och de som hade lägre utbildning hade mindre kännedom om detta.

Två tredjedelar av de tillfrågade instämde i att en **ålder över 70** utgör en riskfaktor för cancer (67 procent). Grupper

som instämde i lägre grad var kvinnor och de med lägre utbildning. En större andel ansåg att **ärfthlighet** är en riskfaktor (84 procent). Bland dem som var över 50 år, bland män och bland dem med lägre utbildning kunde vi se en lägre kännedom om hereditet som riskfaktor för cancer.

UTBILDNINGSNIVÅN HAR BETYDELSE

I denna population fann vi en hög grad av medvetenhet om att rökning, passiv rökning, solariesolning och röntgenstrålning utgör riskfaktorer, medan HPV-infektion, alkohol och lågt intag av frukt och grönsaker var mindre kända som riskfaktorer för cancer. Det är särskilt anmärkningsvärt att kännedomen om HPV var så låg trots att det under senare år



HELP CONTAIN THE DANGER IN mCRPC

Den nya verkningsmekanismen hos Xtandi® (enzalutamid) hämmar den process som leder till sjukdomsprogression vid metastaserande kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC). Genom att verka direkt på androgenreceptorn och hämma signaleringsvägen på tre nivåer inuti tumörcellen leder en behandling med Xtandi till signifikant längre överlevnad och bättre livskvalitet jämfört med placebo. Xtandi är indikerat för patienter med mCRPC efter behandling med docetaxel.¹⁻²



Referenser: 1. Xtandi SPC. 2. Scher H et al. N Engl J Med. 2012;376(13):1187–1197. ▼ **Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Xtandi 40 mg kapslar** (enzalutamid) 160 mg enzalutamid (fyra 40 mg kapslar) dagligen som en peroral engångsdos. *Farmakoterapeutisk grupp: ännu ej tilldelad (ATC-kod: ännu ej tilldelad).*
Indikationer: För behandling av metastaserad kastrationsresistent prostatacancer hos vuxna män vars sjukdom har progredierat under eller efter docetaxelbehandling.
Kontraindikationer: Överkänslighet mot den aktiva substansen eller något hjälpämne. Kvinnor som är eller kan bli gravida. **Varningar och försiktighet:** Risk för krampanfall: Försiktighet bör iakttas vid administrering av Xtandi till patienter med en anamnes av krampanfall eller andra predisponerande faktorer inkluderande, men ej begränsat till, underliggande hjärnskada, stroke, primära hjärntumörer eller hjärnmetastaser eller alkoholism. Risken för krampanfall kan öka hos patienter som samtidigt behandlas med läkemedel som sänker tröskeln för krampanfall. En fas III studie har visat att 6 av 800 behandlade patienter (0,8 %) upplevde ett krampanfall efter behandling med en daglig dos av 160 mg enzalutamid. **Recept- och förmånsstatus:** Receptbelagt. Ej förmån. **Innehavare av godkännande för försäljning:** Astellas Pharma Europe B.V, Nederländerna. **Svensk representant:** Astellas Pharma AB, Box 21046, 200 21 Malmö. Texten är senast uppdaterad 2013-09-26 och baserad på produktresumé daterad 2013-06-21. För ytterligare information, se www.fass.se.



Astellas Pharma AB | Box 21046 | 200 21 Malmö | Telefon 040-650 15 00 | Fax 040-650 15 01 | info.se@astellas.com | www.astellas.se

XTA-130484 09.2013

ANTAL KÄNDA RISKFAKTORER (MEDELVÄRDE) OCH PROCENTUELL ANDEL MED KÄNNEDOM OM ENSKILDA RISKFAKTORER

	Alla	Ålder 30-49	50+	Kön		Födelseland		Utbildning	
				Kvinnor	Män	Sverige	Annat	Lägre	Högre
Antal (0-13)	9,1	9,5	8,9*	9,2	9,0*	9,1	9,1	8,7*	9,6
medelvärde (SD)	(2,4)	(2,3)	(2,5)	(2,5)	(2,4)	(2,4)	(2,6)	(2,5)	(2,2)
Individuella riskfaktorer	%	%	%	%	%	%	%	%	%
Rökning	98,5	99,5	98,0*	98,4	98,7	98,6	97,9	98,2	99,0
Passiv rökning	94,8	97,5	93,5*	95,8	93,6*	94,9	94,4	94,3	95,7
Alkohol	48,8	50,3	47,9	54,3	41,8*	47,7*	56,2	48,1	49,8
Lågt intag av frukt och grönsaker	36,0	39,7	34,0*	37,1	34,6	35,4	40,1	33,3*	39,9
Rött och förbehandlat kött	61,9	62,3	61,6	63,0	60,5	61,3	65,5	59,1*	65,8
Kraftig övervikt	71,9	72,1	71,7	69,6*	74,7	71,2*	76,4	69,1*	75,9
Bränd av solen som barn	71,3	75,7	69,1*	75,3	66,4*	71,9	67,5	68,2*	75,7
Ålder över 70	66,7	69,1	65,5	64,2*	69,9	67,1	64,4	61,8*	73,9
Hereditet	83,5	88,2	81,1*	87,0	79,1*	83,9	80,9	80,2*	88,4
HPV-infektion	36,4	42,4	33,3*	39,0	33,0	36,3	37,4	29,3*	46,8
Vet ej vad HPV-infektion är	57,8	52,3	60,6*	55,0	61,2*	58,3	54,3	64,6*	47,7
Låg fysisk aktivitet	64,5	67,5	62,9*	63,6	65,6	65,0	61,2	61,4*	69,1
Solariesolning	94,2	95,7	93,4*	93,6	95,0	94,6	91,7*	93,4	95,5
Röntgenstrålning	94,8	94,3	94,3	94,3	95,4	94,8	94,6	93,8*	96,1

Tabell 2. Medelvärde för antal kända riskfaktorer samt procentuell andel med kännedom om enskilda riskfaktorer för cancer. I genomsnitt kände studiedeltagarna till 9,1 av de 13 undersökta riskfaktorerna för cancer. Lägst antal riskfaktorer kände de till som var 50 år eller äldre (8,9), män (9,0) och de som hade lägre utbildning (8,7).

Förklaring: * Signifikant lägre andel ($p < 0,05$); SD = standardavvikelse (standard deviation).

bedrivits aktiva informationskampanjer om HPV-vaccination.

Folkhälsoinstitutet påpekar att information om alkohol haft en avsevärd slagsida åt de positiva hälsoeffekterna i Sverige och att man måste nå ut med mer korrekt information om alkoholens hälsoeffekter¹⁰. Vårt resultat som tyder på låg kännedom om sambandet mellan alkohol och cancer stödjer möjligen detta påpekande. Det bör dock uppmärksammas att frågorna gällde cancer i allmänhet, medan många av de riskfaktorer som efterfrågades gäller specifika cancerformer. Detta skapar osäkerhet vid tolkningen av resultaten eftersom vi inte vet vad de svarande hade i åtanke när de besvarade frågorna.

I allmänhet var skillnaderna i medvetenhet om riskfaktorer för cancer mellan olika sociodemografiska grupper små och uppgick sällan till mer än åtta procentenheter. Flest skillnader kunde observeras mellan dem som hade högre och dem som hade lägre utbildningsnivå. De med högre utbildning hade större kännedom om riskfaktorer, speciellt beträffande att högre ålder och HPV-infektion utgör riskfaktorer för cancer (12 respektive 17 procentenheter större andel jämfört med dem som hade lägre utbildning).

Sambandet mellan utbildningsnivå och kännedom om HPV bekräftas även av Dahlström et al¹¹. Tidigare forskning i Sverige har visat att personer med lägre utbildning har en

ökad cancerdödlighet^{12,13} och att de genomgår färre sofistikerade diagnostiska undersökningar och behandlingar än de med högre utbildningsnivå¹³⁻¹⁵. Orsaker till dessa ojämlikheter är oklara och eftersom det nyligen visats att dessa skillnader fortsätter att öka¹⁶ är vidare forskning angelägen.

Personer i åldersgruppen 50+ hade sämre kännedom om ett flertal riskfaktorer jämfört med 30-49-åringar. Liknande fynd fann man nyligen i en australiensisk studie¹⁷. I våra data skiljde sig även män och kvinnor åt vad gäller medvetenhet om riskfaktorer. Män var bland annat mindre benägna att känna till att alkohol och HPV kan vara riskfaktorer för cancer, medan en lägre andel kvinnor kände till att kraftig övervikt är en riskfaktor trots det etablerade sambandet mellan övervikt och bröstcancer¹⁸.

Man har tidigare funnit att personer över 50 år, samt män och de med lägre socioekonomisk status har större risk att diagnostiseras med mer avancerade cancerstadium¹⁹, vilket sammanfaller med vissa skillnader identifierade i denna studie.

Svarsfrekvensen i denna studie var relativt låg, men deltagarna skiljde sig inte avsevärt från urvalet från SPAR. Det är möjligt att de som deltog i studien tillhörde en mer intresserad och välinformerad grupp och att medvetenhet om cancer i den allmänna befolkningen är lägre. Det finns dock ingen anledning att misstänka att de skillnader vi identifierat

mellan olika sociodemografiska grupper inte skulle gälla även i den allmänna populationen.

SAMMANFATTNING

Sammanfattningsvis identifierades lägre medvetenhet om riskfaktorer för cancer främst bland dem med lägre utbildning och bland dem i åldersgruppen 50+. Skillnader identifierades även mellan män och kvinnor. Hittills genomförda insatser med syfte att öka kunskapen om HPV verkar otillräckliga⁽²⁰⁾ och behöver framförallt riktas mot män och grupper med lägre utbildning vilket också bekräftas av andra studier⁽¹⁾.

Vissa livsstilsrelaterade riskfaktorer för cancer som alkoholkonsumtion, att äta rött- och förbehandlat kött, lågt intag av frukt och grönsaker, och låg fysisk aktivitet var mindre kända hos allmänheten. Eftersom detta är faktorer som den enskilda individen skulle kunna påverka utgör de goda kandidater för preventionskampanjer.

En sammanställning av cancerpreventionsåtgärder i Sverige och deras effekt saknas och vi efterlyser en sådan. Informationskampanjer höjer oftast den generella kunskapen i samhället men effekten kan vara kortvarig och den självuppfattade risken att drabbas av cancer kan förbli låg⁽²¹⁾.

Våra resultat kan ge en vägledning för att bättre anpassa och rikta information för att nå olika riskgrupper och höja medvetenhet om cancer.

REFERENSER

1. Socialstyrelsen. Cancer Incidence in Sweden 2010. Stockholm: Socialstyrelsen; 2011. Artikelnr 2011-12-15.
2. Richards MA. The national awareness and early diagnosis initiative in England: assembling the evidence. *Br J Cancer*. 2009;101: S1-S4.
3. Macleod U, Mitchell E, Burgess C, et al. Risk factors for delayed presentation and referral of symptomatic cancer: evidence for common cancers. *Br J Cancer*. 2009;101: S92-S101.
4. Austoker J, Bankhead C, Forbes LJL, et al. Interventions to promote cancer awareness and early presentation: systematic review. *Br J Cancer*. 2009;101:31-39.
5. Daher M. Cultural beliefs and values in cancer patients. *Ann Oncol*. 2012;23:66-69. doi: 10.1093/annonc/mds091
6. Simon AE, Forbes L, Boniface D, et al. and the ICBP Module 2 Working Group, ICBP Programme Board and Academic Reference Group. An international measure of cancer awareness and beliefs: development and testing. *BMJ Open*. 2012; 2. doi: 10.1136/bmjopen-2012-001758.
7. Forbes LJL, Simon A E, Warburton F, et al. Differences in cancer awareness and beliefs between Australia, Canada, Denmark, Norway, Sweden and the UK (the International Cancer Benchmarking Partnership): do they contribute to differences in cancer survival? *Br J Cancer*. 2013;108:292-300.
8. Cancerfonden. Cancerfondens utredning om cancerprevention. Övergripande slutsatser, kunskapsunderlag och angelägna forskningsområden. Stockholm: Cancerfonden; 2004.

9. Statens folkhälsoinstitut. Målområde 11. Alkohol - Kunskapsunderlag för folkhälsopolitisk rapport 2010. Stockholm: Statens folkhälsoinstitut; 2011.

10. Dahlström LA, Sundström K, Young C, et al. Awareness and knowledge of Human Papillomavirus in the Swedish adult population. *J Adolesc Health*. 2012;50:204-206. doi: 10.1016/j.jadohealth.2011.05.009

11. Hussain SK, Lenner P, Sundquist J, et al. Influence of education level on cancer survival in Sweden. *Ann Oncol*. 2008;19:156-162. doi: 10.1093/annonc/mdm413

12. Cavalli-Björkman N, Lambe M, Eaker S, et al. Differences according to educational level in the management and survival of colorectal cancer in Sweden. *Eur J Cancer*. 2011;47:1398-1406. doi: 10.1016/j.ejca.2010.12.013

13. Berglund A, Holmberg L, Tishelman C, et al. Social inequalities in non-small cell lung cancer management and survival: a population-based study in central Sweden. *Thorax*. 2010;65: 327-333. doi: 10.1136/thx.2009.125914

14. Berglund A, Garmo H, Robinson D, et al. Differences according to socioeconomic status in the management and mortality in men with high risk prostate cancer. *Eur J Cancer*. 2012;48:75-84. doi: 10.1016/j.ejca.2011.07.009

15. Shkolnikov VM, Andreev EM, Jdanov DA, et al. Increasing absolute mortality disparities by education in Finland, Norway and Sweden, 1971-2000. *J Epidemiol Community Health*. 2012;66:372-378.

16. Willcox SJ, Stewart BW, Sitas F. What factors do cancer patients believe contribute to the development of their cancer? (New South Wales, Australia). *Cancer Causes Control*, 2011; 22:1503-1511.

17. Parkin DM, Boyd L, Walker LC. 16. The fraction of cancer attributable to lifestyle and environmental factors in the UK in 2010. *Br J Cancer*. 2011;105:S77-S81.

18. Lyratzopoulos G, Abel G A, Brown CH, et al. Socio-demographic inequalities in stage of cancer diagnosis: evidence from patients with female breast, lung, colon, rectal, prostate, renal, bladder, melanoma, ovarian and endometrial cancer. *Ann Oncol*. 2012;1-8. doi: 10.1093/annonc/mds526 [Epub ahead of print]

19. Blomberg K, Tishelman C, Ternstedt B-M, et al. How can young women be encouraged to attend cervical cancer screening? Suggestions from face-to-face and internet focus group discussions with 30-year-old women in Stockholm, Sweden. *Acta Oncol*. 2011;50:112-120. doi:10.3109/0284186X.2010.528790

20. Morley B, Wakefield M, Dunlop S, et al. Impact of a mass media campaign linking abdominal obesity and cancer: A natural exposure evaluation. *Health Educ Res*. 2009;24:1069-1079. doi: 10.1093/her/cyp034

SENADA HAJDAREVIC , LEG. SJUKSKÖTERSKA, MED DR,
INSTITUTIONEN FÖR OMVÅRDNAD,
UMEÅ UNIVERSITET, SENADA.HAJDAREVIC@NURS.UMU.SE

MAGDALENA LAGERLUND , MED DR, EPIDEMIOLOG,
INSTITUTIONEN FÖR LÄRANDE, INFORMATIK, MANAGEMENT
OCH ETIK (LIME), KAROLINSKA INSTITUTET, SOLNA

CAROL TISHELMAN , LEG. SJUKSKÖTERSKA, PROFESSOR,
INSTITUTIONEN FÖR LÄRANDE, INFORMATIK, MANAGEMENT OCH ETIK (LIME),
MEDICAL MANAGEMENT CENTER, KAROLINSKA INSTITUTET, SOLNA

BIRGIT HOLRITZ RASMUSSEN, LEG. SJUKSKÖTERSKA, PROFESSOR, INSTITUTIONEN FÖR OMVÅRDNAD, UMEÅ UNIVERSITET

SARA RUNESDOTTER, STATISTIKER, INSTITUTIONEN FÖR LÄRANDE, INFORMATIK, MANAGEMENT OCH ETIK (LIME), KAROLINSKA INSTITUTET, SOLNA



Esofaguscancer

Oxaliplatin lika bra som cisplatin men tolereras bättre

Länge har cisplatin/5-fluorouracil använts i behandlingen av esofaguscancer. Men cisplatin är kopplad till toxicitet. I sydöstra regionen byttes därför cisplatin under 2009–2011 ut mot oxaliplatin i ett försök till bättre tolerans och sjukdomskontroll. Här presenterar onkologen **Andri Papakonstantinou** och professor **Maria Albertsson**, Onkologiska kliniken, Universitetssjukhuset i Linköping en studie som bygger på en retrospektiv journalgenomgång av patienter i sydöstra sjukvårdsregionen som fick diagnosen esofaguscancer mellan januari 2008 och januari 2011. Slutsats: oxaliplatin verkar vara minst lika effektiv och bättre tolerabel.



Esofaguscancer är en svårbehandlad sjukdom som ökar i incidens. Den vanligaste tumörtypen är numera adenocarcinom i distala esofagus. Ett kännetecken är tidig lymfkörtelspridning och sjukdomen är vid diagnos inte botbar med lokalbehandling i cirka 75 procent av fallen. Man har därför om möjligt försökt att minska tumören med neoadjuvant behandling och även använt sig av samtidig radio- och kemoterapi, en numera etablerad evidensbaserad behandling vid lokalt avancerad sjukdom.

De cytostatika som använts har länge varit cisplatin/5-fluorouracil. Dessvärre är den behandlingen förknippad med betydande biverkningar vilket gör att enbart en selekterad patientgrupp blir aktuell för behandlingen och många måste avbryta i förtid på grund av biverkningar. Cisplatin är sålunda kopplad till toxicitet som kan leda till dålig följsamhet och nedsatt livskvalitet. Oxaliplatin är andra generationens platinumanalog och fas I/II-studier indikerar att den är åtminstone lika potent som cisplatin, men med en mildare biverkningsprofil.

I sydöstra sjukvårdsregionen erhöll patienter preoperativt behandling med cisplatin/5-fluorouracil två kurer neoadjuvant, och därefter konkomitant med extern strålbehandling. Under 2009–2011 förändrades behandlingsregimen och cisplatin byttes ut mot oxaliplatin i ett försök till bättre tolerans och sjukdomskontroll.

MATERIAL OCH METODER

Standard neoadjuvant behandling av esofaguscancer i sydöstra sjukvårdsregionen (Linköping, Jönköping, Kalmar) har

PATIENTMATERIALET

		FLOX (n=39)		Cis/5FU (n=21)		p-värde
Kön	Man	34	87%	17	81%	0,706
	Kvinna	5	13%	4	19%	
Histologi	Adenocarcinom	28	72%	14	67%	0,646
	Skivepitelcancer	10	25%	7	33%	
	Ej känd	1	3%	0	0%	
Tumöräge	Proximalt	1	2%	1	5%	0,446
	Medialt	7	18%	1	5%	
	Distalt	31	80%	19	90%	

Tabell 1. Beskrivning av grundkaraktäristiska i patientmaterialet.

definierades biverkningar under och i nära anslutning till behandling. Hjärtinfarkt sex månader efter behandling registrerades exempelvis inte som kemoterapi-relaterad toxicitet. Eftersom detta var en retrospektiv genomgång gjordes ingen powerberäkning.

”Således kan man säga att cisplatin på många sätt är en mer krävande behandling än oxaliplatin.”

varit två cykler med cisplatin/5-FU (cisplatin 80 mg/kvm plus 5-FU 1 000 mg/kvm dag 1 och 5-FU 2 000 mg/kvm i 48 timmar dag 2-4, 21 dagars behandling) och därefter samtidig extern radioterapi och samma kemoterapi med 75-procentig dosreduktion.

Utbyte av cisplatin mot oxaliplatin gjordes enligt den nordiska FLOX-regimen (oxaliplatin 85 mg/kvm dag 1 och 5-fluorouracil 500 mg/kvm med kalciumfolinat 60 mg/kvm dag 1 och 2, 14 dagars behandling). FLOX reducerades dock inte under strålbehandling. Stråldosen planerades till 50 Gy.

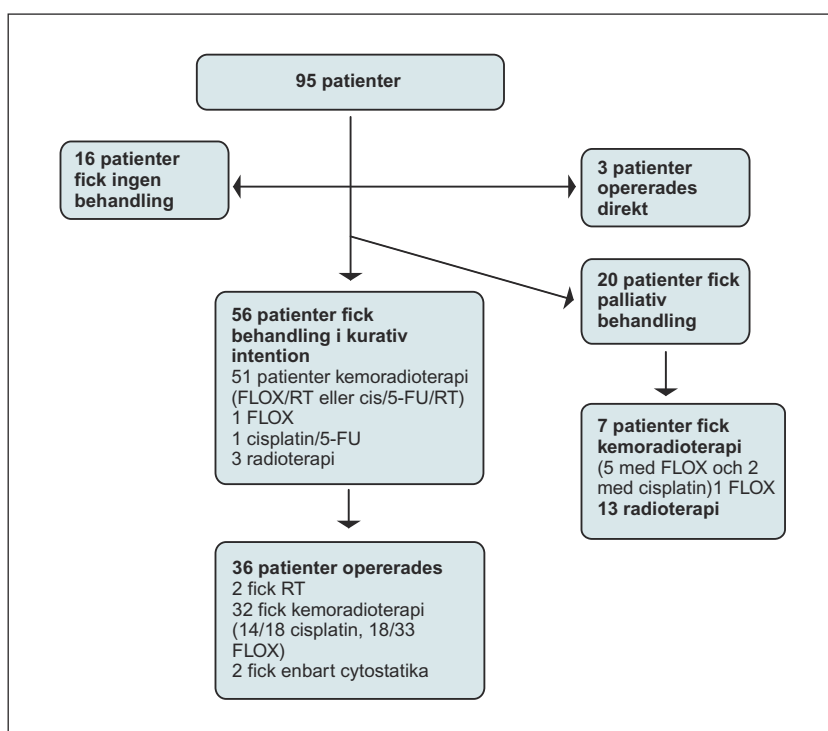
Detta är en retrospektiv journalgenomgång av patienter i sydöstra sjukvårdsregionen som fick diagnosen esofaguscancer mellan januari 2008 och januari 2011. Patienterna identifierades genom det regionala kvalitetsregistret för esofagus- och ventrikeltumörer och journalgenomgång gjordes via vår datajournal i Linköping. Via en anonym databas inkluderades kön, överlevnad, symtom vid diagnos och under behandlingstid, PAD (patologisk anatomisk diagnos) och toxicitet under kemoterapi/radiokemoterapi.

Tabell 1 beskriver patientmaterialet. Från maj 2011 blev FLOX standard i kemoradioterapiregimen vid esofaguscancer.

Statistik analys

Total överlevnad analyserades med Kaplan-Meier-metod och överlevnadstiden för patienter som fick kemoradioterapi

PATIENTFLÖDET



Figur 1. Figuren beskriver vilka behandlingar patienterna i den retrospektiva undersökningen fått.

med cisplatin/5-fluorouracil respektive FLOX jämfördes med avseende på symtom och biverkningar i ett logranktest. Jämförelsen gjordes med Pearson chi kvadrat-test (Pearson chi square test) eller Fishers exakta test.

Viktiga biverkningar som kardiotoxicitet och perifer neuropati registrerades. Som behandlingsrelaterade biverkningar

RESULTAT

95 patienter diagnostiserades med esofaguscancer och av dem opererades 3 direkt, 56 fick neoadjuvant behandling med kurativ intention, 20 fick palliativ behandling och 16 bedömdes inte vara i skick att tolerera någon aktiv onkologisk behandling (figur 1).

NU GODKÄND

Ny BRAF-inhibitor För behandling i 1:a linjen



TAFINLAR är indicerat för behandling av vuxna patienter med icke resektabelt eller metastaserat melanom som uttrycker BRAF V600-mutation

- Patienter som förskrivs Tafinlar skall ha BRAF V600-mutation konfirmerat med ett validerat test

Behandling med Tafinlar förlänger signifikant progressionsfri överlevnad (PFS) jämfört med dacarbazin¹

Effekt hos tidigare obehandlade patienter (BREAK-3 studien) ¹		
	TAFINLAR (n=187)	Dacarbazin (n=63)
PFS Median, månader (95% CI)	6.9 (5.2, 9.0)	2.7 (1.5, 3.2)
Hazard Ratio (95% CI)	0.37 (0.24, 0.58) P<0.0001	

6.9 månader
Median PFS med TAFINLAR

Investigator Assessment, 25 June 2012 Data Cutoff

Säkerhets profilen är baserad på data från 5 kliniska monoterapi studier som inkluderat 578 patienter med melanom. De vanligast förekommande biverkningarna (>15%) av alla grader för Tafinlar var hyperkeratos (29%), pyrexia (26%), artralgi (25%), fatigue (25%), nausea (22%), papillom (21%), alopeci (19%), rash (18%) samt kräkning (15%)¹

Läkemedlets namn: TAFINLAR® (dabrafenib) Rx, EF, ATC-kod L01XE23

Beredningsform: Tabletter å 50 mg eller 75 mg

Verksamma beståndsdelar: dabrafenib

Användningsområde: Dabrafenib är indicerat som monoterapi för behandling av vuxna patienter med icke-resektabelt eller metastaserat melanom med en BRAF V600-mutation. Innan patienterna tar dabrafenib måste ett validerat test utförts som bekräftar att tumören har en mutation i BRAF V600.

Ta alltid Tafinlar enligt läkarens anvisningar.

Produktdokumentens senaste översyn 2013-09.

För varningar och begränsningar se www.fass.se

Om du vill rapportera en biverkan eller oönskad händelse.

Kontakta biverkningsenheten på GlaxoSmithKline: Telefon: 08-638 93 00

Postadress: Biverkningsenheten, GlaxoSmithKline, Box 516, 169 29 Solna

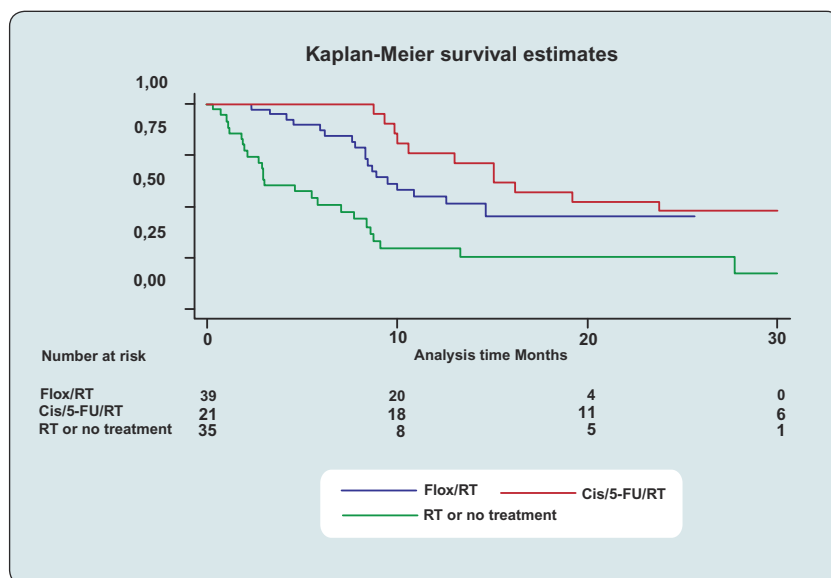
Referens 1: TAFINLAR produktresumé www.fass.se



GlaxoSmithKline

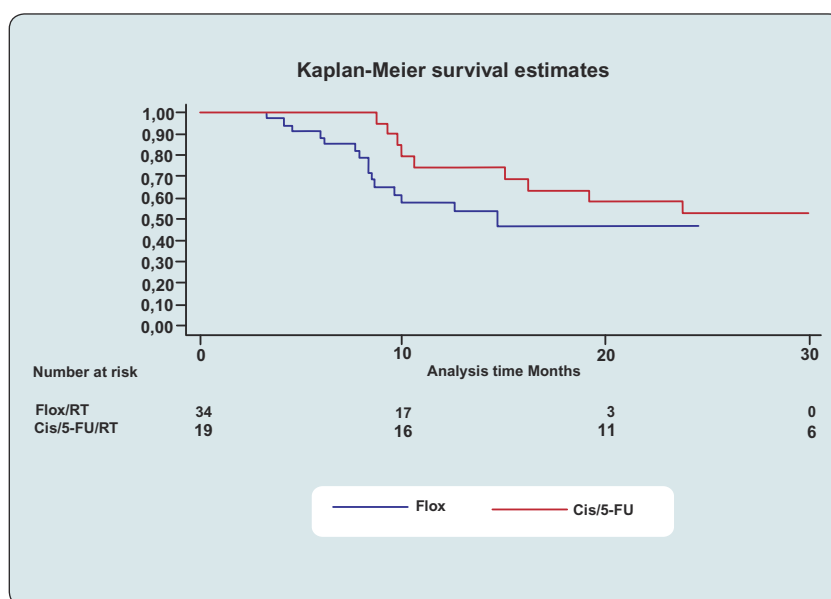
Telefon: 08-638 93 00

ÖVERLEVAD ALLA PATIENTER MED ESOFAGUSCANCER



Figur 2. Överlevnad enligt Kaplan Meier-analys för alla patienter som undersöktes i studien oavsett om behandling var palliativ eller hade en kurativ intention.

ÖVERLEVAD PATIENTER SOM FICK KEMORADIOTERAPI MED KURATIV INTENTION



Figur 3. Överlevnad för de patienter som fick behandling i kurativ intention. Skillnad i överlevnad för patienter som fick cisplatininnehållande behandling märks direkt. Statistisk analys visade dock inte någon signifikant skillnad.

Överlevnad

Median överlevnad för alla 95 patienterna var 12,6 månader och medianålder 65,5 år. Figur 2 visar överlevnad enligt Kaplan-Meier-kurva för alla patienter – de som fick FLOX/radioterapi, cisplatin/5-fluorouracil/radioterapi, enbart radioterapi alternativt ingen behandling. Figur 3 visar överlevnaden en-

ligt Kaplan-Meier för patienter som fick kemoradioterapi med kurativ intention. Vi var framförallt intresserade av att jämföra patienter som fick FLOX med dem som fick cisplatin/5-fluorouracil preoperativt för att undersöka huruvida de två regimerna skilde sig åt i biverkningar eller överlevnad.

Median överlevnad för patienter som fick FLOX var 11,4 månader och för de som fick cisplatin/5-fluorouracil 22,1 månader. Logranktest gjordes och resulterade i ett p-värde på 0,156.

Biverkningar

De vanligaste biverkningarna finns listade i tabell 2. Regimerna var likartade beträffande frekvens av kardinalsymtom, till exempel dysfagi, viktminskning och smärta. Andra sidoeffekter som mukositis, fatigue och infektioner var också likvärdiga. Man hade förväntat sig att patienter som fick oxaliplatin skulle ha mer besvär med perifer neuropati, men frekvensen var samma i båda grupperna.

Däremot tvingades man göra förändringar i behandlingen på grund av hörselpåverkan och njurtoxicitet hos 33 procent (7/21) av de patienter som fick cisplatin medan enbart 5 procent (2/39) av de patienter som fick oxaliplatin behövde göra någon form av behandlingsförändring. Skillnaden var statistisk signifikant ($p=0,006$). Skillnaden i kardiotoxicitet var också signifikant ($p=0,046$); högre frekvens av hjärttoxicitet noterades hos patienter som fick cisplatin (19 procent) än de som fick FLOX (3 procent).

DISKUSSION

Esofaguscancer ansvarar för en procent av alla maligniteter och är den nionde mest frekventa cancer i världen och en av de cancer som ökar snabbast i västvärlden^{1,2}. Enligt Socialstyrelsen, diagnostiserades 443 fall av esofaguscancer i Sverige 2009³.

Lokaliserad esofaguscancer står för 25 procent av den totala incidensen och radikal esofagektomi är förstahandsalternativ för att försöka nå långtidsöverlevnad. Tyvärr är ettårsöverlevnaden endast 10–20 procent⁴. En ökad incidens av adenocarcinom i esofagus har noterats de senaste åren och reflux och Barretts esofagus tros vara bidragande faktorer. De vanligaste symtomen av cancer i esofagus är dysfagi, viktminskning och illamående/kräkningar men de dyker upp sent i sjukdomsförloppet.

En multidisciplinär approach är nödvändig för att förbättra överlevnaden och neoadjuvant kemoradioterapi har visat sig vara en framkomlig väg för detta. Metaanalys av randomiserade kliniska prövningar för patienter med skivepitel-

ZYTIGA[®]

Ny utökad indikation vid prostatacancer:

Behandling av mCRPC* som är asymtomatisk eller med milda symtom efter svikt av androgen deprivationsterapi hos vilka kemoterapi ännu inte är indicerad.¹



ZYTIGA[®] (abirateronacetat) Tablett: ZYTIGA 250 mg tabletter. Vita till benvita, ovala tabletter, präglade med AA250 på en sida. Varje tablett innehåller 250 mg abirateronacetat. Den rekommenderade dosen är 1000 mg (fyra tabletter 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. Ej Förmån. **Indikation:** ZYTIGA är tillsammans med prednison eller prednisolon indicerat för: • behandling av metastaserad kastrationsresistent prostatacancer hos vuxna män som är asymtomatiska eller har milda symtom efter svikt av androgen deprivationsterapi hos vilka kemoterapi ännu inte är indicerad¹ • behandling av metastaserad kastrationsresistent prostatacancer hos vuxna män vars sjukdom har progredierat under eller efter en docetaxelbaserad kemoterapiregim¹ **Trafikvarning:** ZYTIGA har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Datum för senaste översyn av SPC 01/2013. För fullständig produktinformation, se www.fass.se

* mCRPC - Metastaserande kastrationsresistent prostatacancer

Referenser: 1. Zytiga Produktresumé datum 01/2013

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

Janssen-Cilag AB

DE VANLIGASTE BIVERKNINGARNA

	Cis/5FU/RT (n=21)	FLOX/RT (n=39)	p-värde
Dysfagi vid diagnos	18 (86%)	36 (92%)	0,655
Vikttnedgång	14 (67%)	28 (72%)	0,771
Smärta vid diagnos	8 (38%)	12 (30%)	0,566
Illamående vid diagnos	2 (10%)	4 (9,5%)	1,000
Palliation	12 (67%)	26 (57%)	0,736
Smärta under behandling	12 (57%)	18 (46%)	0,417
Mukosit	10 (48%)	18 (46%)	0,914
Candida	2 (10%)	5 (13%)	0,704
Infektioner	2 (10%)	9 (23%)	0,299
Fatigue	9 (43%)	21 (54%)	0,417
Neuropati	4 (18%)	4 (10%)	0,473

Tabell 2. Frekvensen av de vanliga behandlingsrelaterade biverkningarna var likvärdiga mellan patienter som fick olika behandlingar.

cancer i esofagus har visat en signifikant förbättrad överlevnad för patienter som får neoadjuvant kemoradioterapi utan ökning av morbiditet³.

Total femårsöverlevnad efter neoadjuvant kemoradioterapi och operation varierar, några studier visar 16–59 procent². Nuförtiden används kemoradioterapi med kurativ intention till patienter som nekar operation eller har en lokalt avancerad sjukdom, i stället för palliativ kirurgi eller kemoterapi.

Jämförelse mellan studier som enbart inkluderar patienter med skivepitelcancer eller adenocarcinom har inte visat någon skillnad i patologisk respons eller total överlevnad och det är inte klart om de två histologiska typerna bör behandlas olika⁶. Cisplatin/5-fluorouracil är hittills den mest använda regimen som ges samtidigt med radioterapi vid neoadjuvant behandling med kurativ intention. Med denna behandling har man i ett flertal studier patologisk komplett respons kring 30 procent⁷.

Biverkningarna (framför allt njur- och ototoxicitet) gör att cisplatin inte kan ges till många patienter. Det gör att letandet efter andra läkemedel fortsätter. Med tanke på den ökande incidensen av adenocarcinom i esofagus ter sig oxaliplatin som en lämplig kandidat. In vitro studier indikerar att oxaliplatin är en potent radiosensiterande agent^{7, 8, 9}, och fas I- och II-studier indikerar bättre tolerabilitet och effektivitet än cisplatin vid esofaguscancer^{7, 10}.

I vårt material noterades en tendens för bättre överlevnad för patienter som får cisplatin men skillnaden var inte statistisk signifikant. Detta kan antingen bero på att materialet var för litet eller på att en skillnad inte finns, vilket är mindre sannolikt.

På ASCO 2012 presenterades den randomiserade fas II/III-studien PRODIGE 5/ACCORD 17, som jämförde kemoradioterapi innehållande leukovorin, 5-fluorouracil och oxaliplatin (FOLFOX) med 5-fluorouracil i kombination med

cisplatin för patienter med inoperabel lokaliserad cancer i esofagus¹¹. Studien lyckades inte visa en bättre effekt av FOLFOX jämfört med cisplatin/5-fluorouracil. Efter en uppföljning under 25,3 månader var både median progressionsfri överlevnad (9,7 jämfört med 9,4 månader) och median total överlevnad (20,2 jämfört med 17,5 månader) likvärdig enligt intention to treat-analys.

Man drog slutsatsen att även om FOLFOX inte förbättrade överlevnaden, visade den mindre risk för toxicitet och plötslig död och den är enklare och kan ges i öppenvården. Därmed kallar de FOLFOX samtidigt med radioterapi "den nya standardbehandlingen" för patienter med esofaguscancer¹¹.

Under genomgången noterade vi att patienter som anses lämpliga för cisplatin oftast är i bättre allmäntillstånd och därför har större chans att tolerera behandlingen. Grupperna är därför inte jämförbara. Oxaliplatin är bättre tolerabelt och ges därför till patienter med mer avancerad sjukdom och sämre allmäntillstånd i öppenvården. Flera patienter per tidsenhet behandlades med oxaliplatin än med cisplatin.

Oxaliplatin tolereras bättre eftersom flera patienter kan genomgå planerad behandling med bättre följsamhet. 5-fluorouracil har en känd kardiotoxicitet men patienter som fick cisplatin hade högre frekvens av kardiotoxicitet. Anledning till detta är oklart. Man kan spekulera i att den stora mängd vätska som ges i samband med cisplatinbehandling kan leda till en kardiell belastning.

Således kan man säga att cisplatin på många sätt är en mer krävande behandling än oxaliplatin. Den ger mer biverkningar, den kräver inläggning i slutenvård med noggrann monitorering av diures eftersom det kan påverka belastningen på hjärtat och orsaka en begynnande hjärtsvikt. Oxaliplatin kan ges poliklinisk, är både kostnadseffektiv och har mindre biverkningar vilket är uppskattat av patienter med begränsad förväntad överlevnad. Möjligheten att vistas på sjukhuset så lite som möjligt kan vara förknippad med en bättre livskvalitet.

Oxaliplatin verkar alltså vara minst lika effektiv som cisplatin och bättre tolerabel. Denna retrospektiva genomgång genererar hypoteser som behöver konfir-



meras i randomiserade kliniska prövningar. En sådan studie, PRODIGE 5/ACCORD 17, presenterades på ASCO 2012.

BEGRÄNSNINGAR

De två behandlingsregimerna för kemo-terapi kan inte betraktas som direkt jämförbara eftersom de gavs under två olika perioder till två delvis olika patientgrupper. Alla patienter som lämpade sig för behandling inkluderades konsekutivt.

FOTNOT

Skribenterna skulle vilja tacka Regionalt Cancercenter Sydöst för tillgång till patientregister för diagnos esofaguscancer under den tidsperiod undersökningen gjordes. Tack också till statistikern Helena Fohlin.

Referenslista

1. Wijnhoven B.P.L, van Lanschot J.J.B, Tilanus H.W, Steyerberg E.W, van der Gaast A. Neoadjuvant chemotherapy for esophageal cancer: A review of meta-analyses. *World J Surg* (33), 2009; pp. 2606-2614.
2. C.G, Willet and B.G, Czito. Chemotherapy in gastrointestinal malignancies. *Clinical Oncology* (21), 2009; pp. 543-556.

3. Socialstyrelsen. Socialstyrelsen Cancerstatistik. 2009.

4. Jin LV, Xiu-Feng Cao, Bin Zhu, Lv Li, Lei Tao, Dong-Dong Wang. Effect of neoadjuvant chemoradiotherapy on prognosis and surgery for esophageal carcinoma. *World J Gastroenterol* October (21), 2009; pp. 4962-4968.

5. Kranzfelder M, Schuster T, Geinitz H, Friess H, Büchler P. Meta-analysis of neoadjuvant treatment modalities and definitive non-surgical therapy for esophageal squamous cell cancer. *Br J Surg* Jun 98(6), 2011; pp. 768-783.

6. Staal Courrech EFW, Aleman BMP, Boot H, van Velthuysen MLF, van Sandick JW. Systematic review of the benefits and risks of neoadjuvant chemoradiation for oesophageal cancer. *Br J Surg* (97), 2010; pp. 1482-1496.

7. Lorenzen S, Brücher B, Zimmermann F, Geinitz H, Riera J, Schuster T, Roethling N, Höfler H, Ott K, Peschel C, Siewert JR, Molls M, Lordick F. Neoadjuvant continuous infusion of weekly 5-fluorouracil and escalating doses of oxaliplatin plus concurrent radiation in locally advanced oesophageal squamous cell carcinoma: results of phase I/II trial. *British Journal of Cancer* (99), 2008; pp. 1020-106.

8. Blackstock AW, Hess S, Chaney S, Tepper JE. Oxaliplatin: in vitro evidence of its radiation sensitising activity. Pre-clinical observations relevant to clinical trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 45 (Suppl 1), 1999; pp. 253-254 (abstract 202).

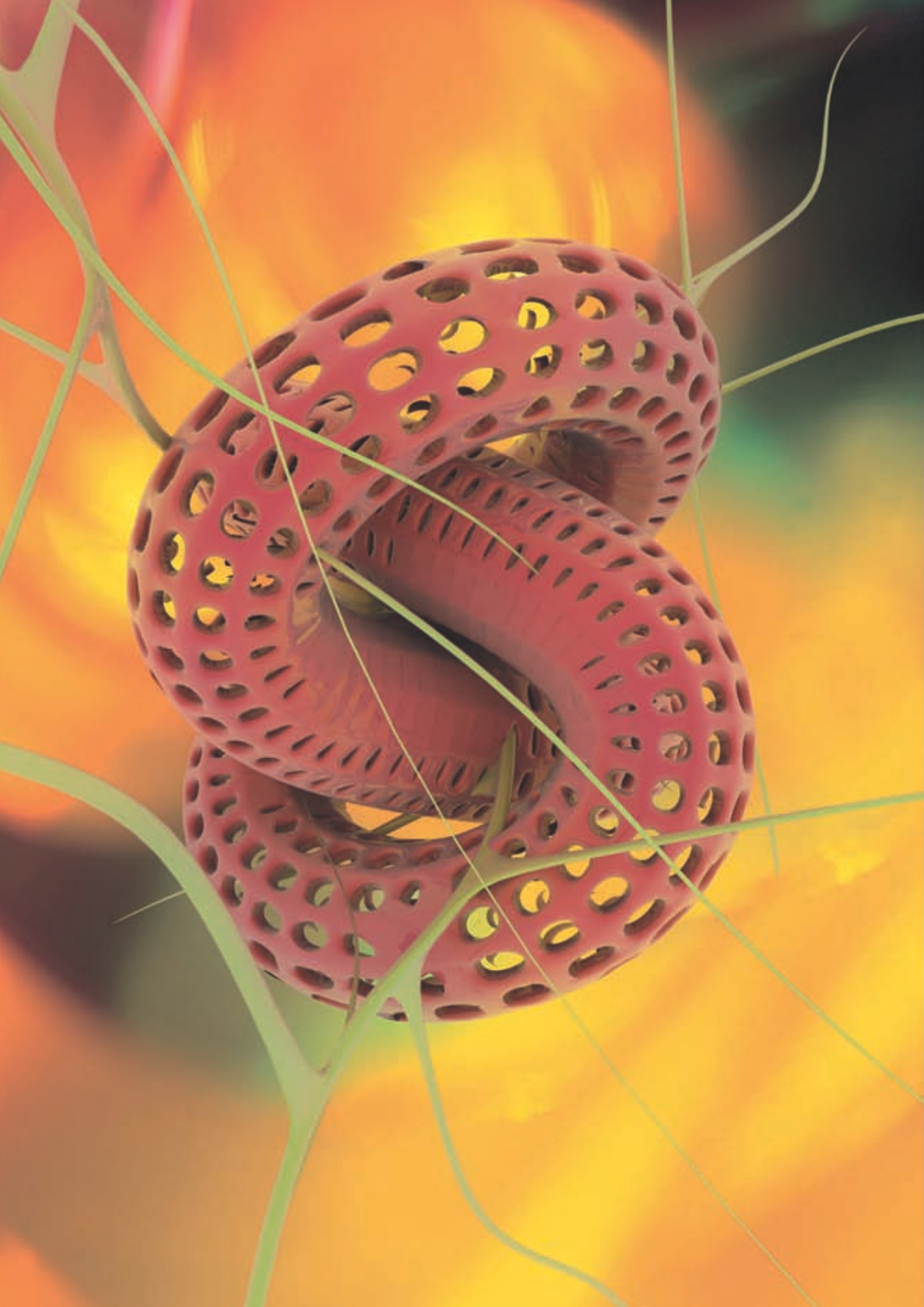
9. Cividalli A, Ceciarelli F, Livdi E, Altavista P, Cruciani G, Marchetti P. Radiosensitization by oxaliplatin in a mouse adenocarcinoma: influence of treatment schedule. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (52), 2002; pp. 1092-1098.

10. Khushalani NI, Leichman CG, Proulx G, Nava H, Bodnar L, Klippenstein D, Litwin A, Smith J, Nava E, Pendy P, Greco W, Berdzik J, Douglass H, Leichman L. Oxaliplatin in combination with protracted-infusion fluorouracil and radiation of a clinical trial for patients with esophageal cancer. *J Clin Oncol* Jun (15), 2002; pp. 2844-2850.

11. Abstract LBA 4003, ASCO 2012

ANDRI PAPAKONSTANTINO, ONKOLOG, ONKOLOGISKA KLINIKEN, UNIVERSITETSSJUKHUSET LINKÖPING
ANTROULA.PAPAKONSTANTINO@GMAIL.COM

MARIA ALBERTSSON, PROFESSOR, ONKOLOGISKA KLINIKEN, UNIVERSITETSSJUKHUSET LINKÖPING
MARIA.ALBERTSSON@LIO.SE





Genreglerande DNA-element – EN UTFORSKAD ORSAK TILL CANCER

Uttecklingen av cancer är starkt kopplad till uppkomsten av genetiska förändringar. Dessa förändringar omfattar allt från mutationer i individuella baspar, förlust eller amplifiering av kromosomsegment till translokationer där det genetiska materialet från olika kromosomer blandas. Ansamlingen av dessa genetiska förändringar kan efterhand som cellens normala funktioner sätts ur spel leda till uppkomsten av cancerceller och, senare under förloppet, sjukdomens progression och utveckling av terapiresistens.

NÄSTA GENERATIONS SEKVENSERING

Under de senaste fem åren har stora framsteg gjorts i jakten på bakomliggande genetiska förändringar i olika cancersjukdomar. Mycket av detta tack vare utvecklingen av "nästa generations sekvensering" (next generation sequencing) som medfört möjligheten att snabbt kunna sekvensera hela eller delar av genomet för att identifiera genetiska förändringar.

För cancerforskningen har den nya tekniken medfört ett paradigmskifte där vi gått från sekvensering av enskilda gener med hjälp av PCR och Sangersekvensering till sekvensering av alla gener och hela genom i allt större patientmaterial.

Fokus har initialt framförallt varit sekvensering och analys av de proteinkodande delarna av genomet. Mycket på grund av de mycket lägre sekvenseringskostnaderna i jämförelse med helgenomsekvensering, men även för att det är enklare att identifiera effekten av en mutation i en proteinkodande region.

På kort tid har dessa studier bidragit till identifieringen av tusentals enskilda mutationer i kodande regioner som tillsammans utgör sjukdomsspecifika mutationsprofiler, det vill säga grupper av gener som återkommande är muterade i en specifik cancerform.

Med nästa generations sekvensering har förutsättningarna för att hitta mutationer i proteinkodande regioner på kromosomerna ökat dramatiskt. Men även fynd av mutationer i genreglerande element i icke-proteinkodande regioner kommer att öka. Sådana mutationer kan i lika hög grad vara orsak till att cellen omvandlas till en cancercell. På Centrum för hematologi och regenerativ medicin, Karolinska institutet i Huddinge forskar forskarassistent **Robert Månsson** på genreglerande element och deras betydelse för uppkomst av blodcancer.

MUTATIONER I KODANDE REGIONER

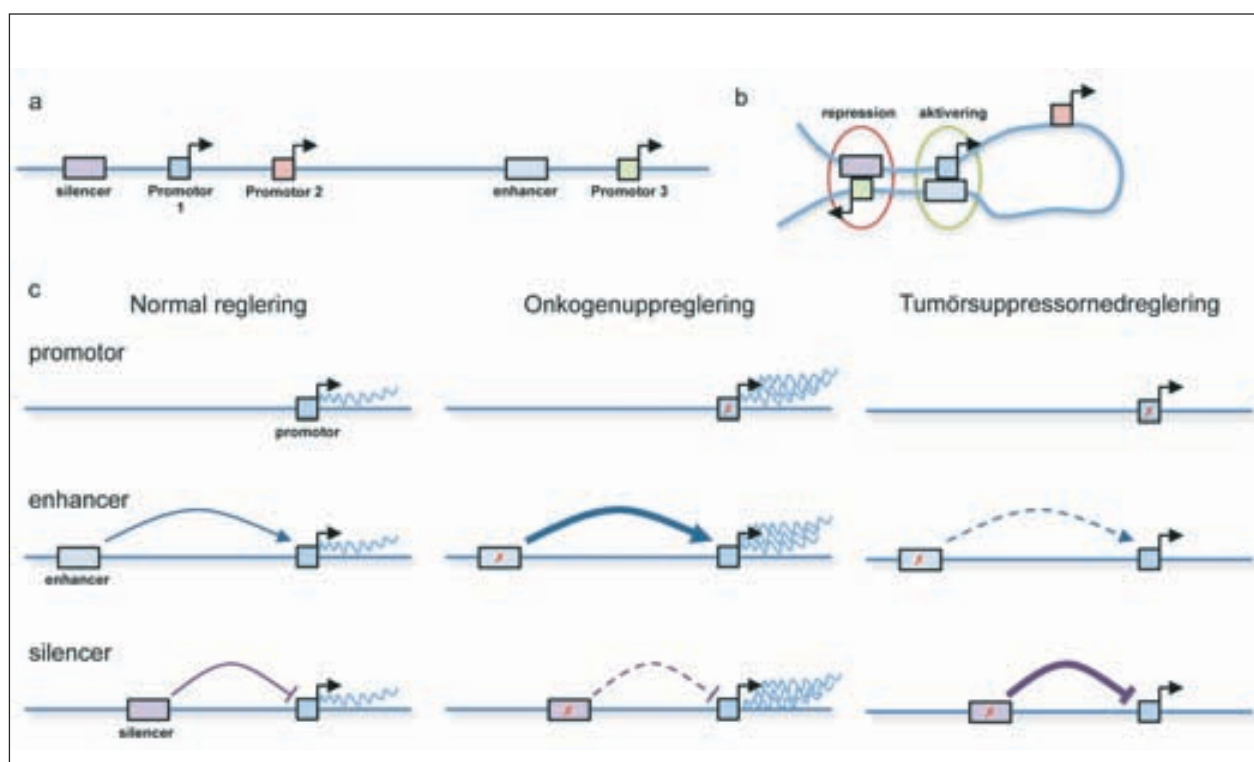
De funktionella effekterna av genetiska förändringar i kodande regioner är välstuderade för ett stort antal gener och kan genom förändrad eller förlorad proteinfunktion direkt kopplas till utveckling, progression och klinisk manifestation av olika former av cancer. Ett klassiskt exempel är mutationer eller deletioner i den prognostiskt viktiga tumörsuppressorgen *TP53* där även de funktionella effekterna av specifika mutationer i många fall är kända.

Andra väl karaktäriserade exempel finns bland de fusionsproteiner som skapas genom frekvent förekommande translokationer som till exempel *TEL-AML1* där translokationen ger upphov till ett nytt protein med ny funktionalitet. Som sådant är det allmänt vedertaget att mutationer i proteinkodande regioner bidrar till utvecklingen av cancer.

ICKE-KODANDE MUTATIONERS ROLL

Utöver de genetiska förändringar som direkt påverkar proteinkodande regioner, identifierar helgenomsekvensering signifikanta mängder av genetiska förändringar i icke-proteinko-

GENREGLERANDE ELEMENT OCH HUR DE KAN BIDRA TILL UPPKOMSTEN AV CANCER



Figur 1. Gener regleras av regulatoriska element. Promotorer är initieringspunkter för transkription medan enhancers och silencers modulerar transkription positivt respektive negativt.

a) Schematisk bild av ett kromosomsegment med promotorer och regulatoriska element.

b) Enhancers och silencers styr den transkriptionella aktiviteten av en promotor genom direkt fysisk interaktion. Det är inte alltid den närmaste promotorn som regleras, i stället kan en enhancer/silencer interagera med och reglera en genomiskt avlägsen promotor. Kontakten mellan avlägsna regulatoriska element sker genom att genomet organiseras i loopar vilket möjliggör att elementen kan komma i direkt kontakt med varandra. Denna typ av interaktioner har beskrivits för regulatoriska element som genomiskt är separerade med upp till en miljon baspar från varandra.

c) Mutationer (markerade med rött x) i regulatoriska element kan bidra till ökad eller minskad transkription av onkogener eller tumörsuppressorer och därmed till utvecklingen av cancer.

dande delar av genomet som i princip tills nyligen varit outforskade. Kan då dessa icke-kodande mutationer vara bidragande orsaker till utvecklingen av cancer?

För att en gen ska fungera normalt krävs inte bara en intakt proteinkodande region. Genen måste dessutom uttryckas i rätt celler, vid rätt tidpunkt och i rätt mängd. För att detta ska ske krävs även att de genetiska element som styr genens uttryck är intakta och normalt fungerande. Även om det är mindre vedertaget, finns det för många gener ingen praktisk skillnad mellan en kodande mutation som reducerar ett proteins aktivitet till hälften och en regleringsdefekt som orsakar ett halverat uttryck.

Komplexa genetiska sjukdomar som cancer kan därför sannolikt orsakas delvis av genetiska förändringar som sätter de element som reglerar en gens normala uttryck ur spel.

DET FUNKTIONELLA GENOMET

När, var och hur mycket en gen uttrycks styrs av ett komplext system av genreglerande element i genomet¹. Bland de bättre karakteriserade regulatoriska elementen är promotorer, en-

hancers och silencers (figur 1a). Översiktligt agerar promotorer som initieringspunkter för transkription. Enhancers rekryterar transkriptionsfaktorer och kromatinmodifierande enzymer och modulerar transkription från promotorerna. Silencers fungerar på ett liknande sett som enhancers men har en negativt reglerande funktion.

Utöver dessa finns flertalet andra regulatoriska element som till exempel locus control regions (LCR) som styr transkription av kluster av gener och insulatorer som blockerar andra regulatoriska element från att interagera med promotorer.

I kölvattnet av sekvenseringen av det humana genomet har stora resurser lagts på att lokalisera funktionella element. Detta ledde redan i ett tidigt skede till identifieringen av en myriad av potentiella kontrollelement som vida överskrider antalet gener i antal. En av de intressantare och kanske mer oväntade slutsatserna av det omfattande mappningsprojektet ENCODE (Encyclopedia of DNA elements) är att den större delen av genomet (80 procent) har någon form av funktionalitet^{2,3}.



THE NEW FACE OF 2nd-LINE mRCC TREATMENT



MÅNADER

MEDIAN PFS FÖR AXITINIB MOT 4,7 MÅNADER FÖR
SORAFENIB VID BEHANDLING AV mRCC ($P < 0,0001$)¹

INLYTA® är indicerat för behandling av vuxna patienter med avancerad njurcancer (RCC) efter svikt på tidigare behandling med sunitinib eller cytokin¹

Referenser: 1. INLYTA® produktresumé September 2013-08. www.fass.se

INLYTA® (axitinib), L01XE17, dragerad tablett, 1 mg, 5 mg, Rx, F. **Indikationer:** Inlyta® är indicerat för behandling av vuxna patienter med avancerad njurcancer (RCC) efter svikt på tidigare behandling med sunitinib eller cytokin. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot axitinib eller mot något hjälpämne. **Varningar och försiktighet:** För ingående beskrivning av varningar och försiktighet se www.fass.se. För dosering, uppgift om förpackningar och priser samt mer information se www.fass.se. www.pfizer.se **Senaste översyn av produktresumén: 2013-08**

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.



www.pfizer.se

Sett bara till regulatoriska element har mer än 20 procent av genomet en potentiellt reglerade funktion (i jämförelse utgör den proteinkodande delen cirka 1,5 procent).

Denna andel kommer troligen öka efterhand som fler celltyper studeras då många identifierade element är celltypsspecifika. Den stora andelen regulatoriska och celltypsspecifika element argumenterar starkt för en mekanism där alternativa regulatoriska element används för att uppnå celltypsspecifika genuttrycksnivåer.

REGULATORISKA ELEMENT OCH CANCER

Av de olika regulatoriska elementen är promotorer enklast att studera eftersom de på grund av sin funktion alltid är lokaliserade i direkt anslutning till den gen de reglerar. Med andra ord, kan eventuellt identifierade mutationer direkt länkas till uttrycket av den gen som promotorn reglerar.

Genetiska förändringar i promotorer skulle potentiellt kunna orsaka både under- och överuttryck genom mutationer som antingen förstör existerande eller ger upphov till nya bindningssites för transkriptionsfaktorer. På detta sätt skulle både sänkt uttryck av tumörsuppressorgener och överuttryck av onkogener kunna orsakas (figur 1c).

Det sistnämnda rapporterades nyligen i en studie där mutationer i promotorn till det telomerlängdsreglerade proteinet TERT hittades i 71 procent av de analyserade fallen av melanom⁴. Detta gör det till den mest frekvent förekommande mutationen som identifierats i melanom. Intressant nog identifierades liknande genetiska förändringar även i nedärvd genetiskt predisponerad melanom⁵ vilket styrker att TERT-promotormutationer är en av de drivande faktorerna bakom utvecklingen av melanom.

Då TERT är kritiskt för cellens delningsförmåga ger dessa mutationer också en direkt funktionell länk mellan reglering av transkription och den enorma nästintill oändliga förmåga till celldelning som cancercellerna uppvisar.

STORA GENOMISKA AVSTÅND

Medan promotorer är lokaliserade i direkt anslutning till den gen de styr är enhancers och silencers vida utspridda över genomet. Många av dessa element är celltypsspecifika (det vill säga de är inte aktiva i alla celltyper) vilket tros vara en kritisk mekanism för att skapa en celltyps unika genuttryck.

Lokaliseringen av dessa element är inte heller direkt knuten till generna de reglerar då deras regulatoriska funktion kan utövas över stora genomiska avstånd. Allt mer bevis pekar på att denna "avståndsreglering" sker genom att enhancers/silencers kommer i direkt kontakt med de promotorer de reglerar och att detta sker genom att mellanliggande DNA formar loopar⁶ (figur 1b).

Även om få riktigt avlägsna regulatoriska element har beskrivits i detalj finns slående exempel, som Limb-enhancern⁷. Denna enhancer ligger inbäddad i en annan gens intron cirka en miljon baser från målgenen sonic hedgehog, *Shh*. Mutationer i denna region leder till att *Shh*-genen inte uttrycks på ett normalt sätt under embryonalutvecklingen med följden att till exempel polydaktyli utvecklas (individen föds med överflödiga fingrar/tår).

Avståndseffekten av enhancers/silencers är en komplicerande faktor för studier av deras funktion då man inte kan förutsäga vilken gen/promotor de reglerar bara baserat på deras sekvens eller position i genomet. I stället måste deras interaktioner bestämmas experimentellt för att man ska kunna länka eventuella mutationer till förlust av normal transkriptionell reglering.

I likhet med promotorer, kan mutationer i enhancers/silencers som förstör eller ger upphov till nya sites för transkriptionsfaktorer bidra till både under- och överuttryck av kritiska gener (figur 1c). Även om mig veterligen inga somatiska enhancer-/silencer-mutationer i cancerceller funktionellt beskrivits ännu, finns det exempel på enhancers där nedärvda genetiska varianter predisponerar för utvecklingen av cancer.

Ett sådant exempel är Myc-enhancervarianter som är starkt kopplade till flera former av cancer inklusive koloncancer⁸. En intressant aspekt av studierna av Myc-enhancern är att avsaknad av den skyddar mot uppkomsten av cancer, vilket indikerar att varianter av enhancers inte bara kan predisponera för cancer men även medföra resistens mot att cancer utvecklas⁸.

FRAMTIDA PERSPEKTIV

TERT-promotorn i melanom är det första rapporterade fallet av ett regulatoriskt element som återkommande är muterat i en specifik cancerform. Detta indikerar starkt att icke-kodande mutationer kan vara nyckelmekanismer bakom uppkomsten av vissa typer av cancer och att de kan fungera som "driver"-mutationer, det vill säga mutationer som leder till utvecklingen av en cancersjukdom.

I retroperspektiv förklarar detta fynden att helgenomsekvenseringar av patientmaterial i vissa fall uppvisat tusentals mutationer i icke-kodande regioner men enbart ett fåtal i kodande regioner. Prediktionen är att allt fler sjukdomskritiska icke-kodande mutationer i regulatoriska element kommer att identifieras allteftersom fokus skiftar från djupare analys av enbart kodande regioner till hela cancergenom.

Precis som för nedärvda genetiska sjukdomar, där allt fler genetiska förändringar länkas till icke-kodande regioner^{3,9}, är det mest troliga scenariot att cancer uppstår genom ett samspel mellan mutationer i både regulatoriska element och proteinkodande regioner.

Icke-kodande mutationer ser därmed ut att kunna vara ytterligare en viktig pusselbit i vår förståelse av den komplexa genetiska bakgrunden till cancer.

REGULATORISKA ELEMENT I B-KLL

Nästa stora utmaning för vår förståelse av transkriptionell reglering är att identifiera vilka regulatoriska element som styr vilken promotor. Detta är inte bara viktigt för vår förståelse av normala celler och deras utveckling utan även, i förlängningen, för vår förståelse för de funktionella effekterna av mutationer och normal variation i regulatoriska element.

Vårt mål är att adressera denna frågeställning med hjälp av en kombination av helgenomsmappning av regulatoriska element och interaktioner dem emellan. Initialt siktar vi på att göra detta i normala och maligna B-celler från kronisk lymfatisk leukemi (B-KLL), som är en av de vanligaste formerna av leukemi bland vuxna. Därmed hoppas vi kunna

kartlägga skillnader mellan transkriptionell reglering och användningen av regulatoriska element i normala B-celler och B-KLL-celler.

Forskningen sker som ett samarbete mellan min grupp på Centrum för hematologi och regenerativ medicin (HERM) på Karolinska institutet och Hematologikliniken på Karolinska universitetssjukhuset.

REFERENSER

1. Maston GA, Evans SK, Green MR. Transcriptional regulatory elements in the human genome. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2006;7:29-59. PMID: 16719718

2. Ecker JR, Bickmore WA, Barroso I, Pritchard JK, Gilad Y, Segal E. Genomics: ENCODE explained. *Nature.* 2012 Sep 6;489(7414):52-5. PMID: 22955614

3. ENCODE Project Consortium, An integrated encyclopedia of DNA elements in the human genome. *Nature.* 2012 Sep 6;489(7414):57-74. PMID: 22955616

4. Huang FW, Hodis E, Xu MJ, Kryukov GV, Chin L, Garraway LA. Highly recurrent TERT promoter mutations in human melanoma. *Science.* 2013 Feb 22;339(6122):957-9. PMID: 23348506

5. Horn S, Figl A, Rachakonda PS, Fischer C, Sucker A, Gast A, Kadel S, Moll I, Nagore E, Hemminki K, Schadendorf D, Kumar R. TERT promoter mutations in familial and sporadic melanoma. *Science.* 2013 Feb 22;339(6122):959-61. PMID: 23348503

6. Splinter E, de Laat W. The complex transcription regulatory landscape of our genome: control in three dimensions. *EMBO J.* 2011 Sep 27;30(21):4345-55. PMID: 21952046

7. Visel A, Rubin EM, Pennacchio LA. Genomic views of distant-acting enhancers. *Nature.* 2009 Sep 10;461(7261):199-205. PMID: 19741700

8. Sur IK, Hallikas O, Vähärautio A, Yan J, Turunen M, Enge M, Taipale M, Karhu A, Aaltonen LA, Taipale J. Mice lacking a Myc enhancer that includes human SNP rs6983267 are resistant to intestinal tumors. *Science.* 2012 Dec 7;338(6112):1360-3. PMID: 23118011

9. Boyle AP, Hong EL, Hariharan M, Cheng Y, Schaub MA, Kasowski M, Karczewski KJ, Park J, Hitz BC, Weng S, Cherry JM, Snyder M. Annotation of functional variation in personal genomes using RegulomeDB. *Genome Res.* 2012 Sep;22(9):1790-7. PMID: 22955989

ROBERT MÅNSSON, FORSKARASSISTENT, CENTRUM FÖR HEMATOLOGI OCH REGENERATIV MEDICIN, KAROLINSKA INSTITUTET, HUDDINGE, ROBERT.MANSSON@KI.SE



Rune har mCRPC och har progredierat efter docetaxelbehandling. Idag finns många fortsatta behandlingsalternativ.*

JEVTANA®
(cabazitaxel)

Välj **JEVTANA®** vid:

- **Aggressiv sjukdom¹**
- **Taxankänslig sjukdom^{1,2}**
- **Mindre hormonkänslig sjukdom¹**

SANOFI ONCOLOGY 

Tel. 08-634 50 00 | www.sanofi.se

* mCRPC = Metastaserande kastrationsresistent prostatacancer. Referenser: 1. Oudard S et al. Poster 933P (ESMO 2012) 2. de Bono JS, et al. *Lancet.* 2010; 376(9747): 1147-54.

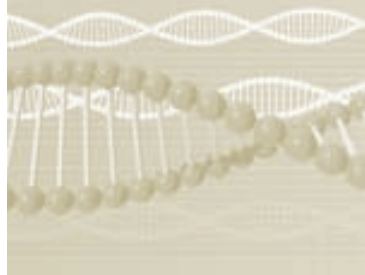
JEVTANA® (CABAZITAXEL), Rx, EF, cytostatikum som ges intravenöst. Indikation: JEV TANA® i kombination med prednison eller prednisolon är indicerat för behandling av patienter med hormonrefraktär metastaserande prostatacancer som tidigare behandlats med docetaxel. Dosering: Den rekommenderade dosen av JEV TANA® är 25 mg/m² administrerat som en 1-timmars intravenös infusion var tredje vecka i kombination med oralt givet prednison eller prednisolon 10 mg dagligen under hela behandlingen. Styrkor och förpackningar: JEV TANA® 60 mg koncentrat och vätska till infusionsvätska, lösning. Datum för senaste översyn: 13-05-30.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Varningar och försiktighet: samt ytterligare information se SPC för JEV TANA®. Vid frågor om våra läkemedel kontakta: infoavd@sanofi-aventis.com.

SE-CAB-13-07-02

Urogenital cancer

Fokus på de nya terapierna



Årets ASCO bjöd på flera spännande föredrag inom området för urogenital cancer. Inom testikelcancer låg tonvikten på stadium I-sjukdom. Vad gäller urinblåsecancer presenterades en intressant educational session om primär blåsbevarande behandling med radioterapi. Fokus inom prostatacancer låg på de nya terapierna och den snabba utvecklingen inom detta område. Här sammanfattas ett urval presentationer av ST-läkare **Cecilia Merk**, Onkologiska kliniken, Karolinska universitetssjukhuset, Solna/Stockholm.

TESTIKELCANCER

- Mortensen et al (abstrakt 4502) presenterade en kohort av 1 822 patienter med seminom stadium I som följts med aktiv övervakning (active surveillance). Totalöverlevnaden (OS) var 92,1 procent och den sjukdomsspecifika överlevnaden 99,5 procent efter 15 års uppföljning. Återfall under övervakning var 19,5 procent.

- Kollmansberger et al (abstrakt 4503) studerade en kohort av 1 034 patienter med non-seminom stadium I som följts med aktiv övervakning. Median uppföljningstid var 5,2 år. Total relapse rate var 21 procent, varav de flesta bland patienter med lymfkärlnväxt (LVI-positiva). Vid sista uppföljningen var 98 procent vid liv och utan sjukdom.

- Tandstad et al (abstrakt 4553) från SWENOTECA-gruppen presenterade en kohort av 491 patienter som erhållit en adjuvant kur med cytostatikaregimen BEP (bleomycin, etoposid, platinol) vid non-seminom stadium I. Medianuppföljning var 8 år och återfallsfrekvens var 2,3 procent. Total överlevnad vid 5 år var 98,9 procent och vid 10 år 96,8 procent. Resultaten indikerar att aktiv övervakning är ett säkert alternativ för seminom stadium I. Det är dock fortfarande under debatt huruvida vi bör rekommendera aktiv övervakning för non-seminom stadium I med riskfaktorer. Denna grupp har hög risk för återfall och kan besparas morbiditet om en adjuvant kur med BEP ges.

- Även en stor fas III-studie, GETUG 13, presenterades (abstrakt LBA4500). Den handlar om intensifierad behandling baserad på tumörmarkörssvar vid stadium IV, poor-prognosis. Patienterna (n=263) erhöill först en kur BEP varpå tumörmarkörer mättes. Om dessa sjönk enligt förväntan erhöill patienten ytterligare tre kurer BEP. Om inte, randomiserades patienten mellan tre kurer BEP eller en intensifierad behandling

som bestod av två kurer paklitaxel-BEP plus oxaliplatin följt av två kurer cisplatin-ifosfamid-bleomycin. Vid tre år sågs en statistiskt signifikant skillnad till förmån för den intensifierade behandlingen (59 procent jämfört med 48 procent). Denna var dock inte signifikant för total överlevnad som var 73 procent jämfört med 65 procent ($p=0,34$). Slutsatsen var att tidig kontroll av tumörmarkörer bör göras, med en intensifiering vid dåligt svar.

”Aktiv övervakning vid testikelcancer stadium I är ett säkert alternativ, framförallt vid seminom.”

URINBLÅSECANCER

- Nick James (James and Hussain 2013) presenterade en sammanfattning av litteraturen kring blåsbevarande behandling. Flera studier har visat att primär radioterapi är säker och har god tolerabilitet. Vid återfall återstår även möjligheten till salvage cystektomi. Tyvärr saknas dock en randomiserad studie som jämför cystektomi och strålbehandling. Slutsatsen var att radioterapi åtminstone bör vara ett alternativ för patienter med svår komorbiditet.

PROSTATACANCER

Fokus ligger fortfarande på signalvägen för androgener och de nya läkemedel som visats leda till förlängd total överlevnad. Bland dessa kan nämnas abirateronacetat, enzalutamid, docetaxel, kabazitaxel och radium-223. Diskussion fördes kring hur vi ska kombinera och sekvensera dessa läkemedel för att få bästa möjliga behandling.



- Sten Nilsson et al (abstrakt 5038) presenterade resultat av smärtanalyser från den randomiserade ALSYMPCA-studien av radium-223 (Ra-223) till patienter med skelettmetastaserad prostatacancer. Studien har redan visat förlängd total överlevnad och visar nu även att tiden till strål- och opioidbehandling förlängs och att Ra-223 signifikant förbättrar den smärtrelaterade livskvaliteten (Quality of Life pain score).
- En annan fråga gäller längden av hormonbehandling. En stor fas III-studie randomiserade 630 patienter med högrisk prostatacancer till strålbehandling med TAB (total androgen blockad) 36 eller 18 månader (abstrakt LBA4510). Mediantid för uppföljning var 6,5 år. Man fann ingen statistiskt signifikant skillnad vad gäller sjukdomsspecifik överlevnad (DSS) eller total överlevnad vid 5 respektive 10 år. Tyvärr var stu-

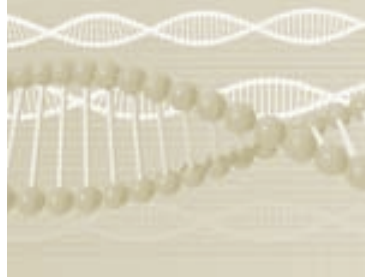
dien inte designad som en non-inferiority trial och bör därför tolkas med viss försiktighet.

SAMMANFATTNING

Sammantaget kan man konstatera att aktiv övervakning vid testikelcancer stadium I är ett säkert alternativ, framförallt vid seminom. En stor fas III-studie vid stadium IV beäste vikten av att tidigt kontrollera tumörmarkörer och intensifiera behandlingen vid dåligt svar. Vid urinblåsecancer bör vi överväga primär blåsbevarande behandling med radioterapi till fler patienter. Stora och delvis obesvarade frågor vid prostatacancer är kombinationer och sekvensering av nya läkemedel där det finns flera pågående studier som kanske redan vid nästa års ASCO kommer att ge oss mer klarhet.

CECILIA MERK, ST-LÄKARE, ONKOLOGISKA KLINIKEN, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, SOLNA/STOCKHOLM, CECILIA.MERK@KAROLINSKA.SE

Inga stora överraskningar



Årest ASCO bjöd inte på några stora överraskningar när det gäller bröstcancer. Däremot kommer de förväntade nyheter om adjuvant endokrin terapi säkerligen att ändra på behandlingsrutiner och på hur vi diskuterar behandlingstidens längd med patienterna. Här presenteras några häjdpunkter av ST-läkaren **Tomas Krantz**, Jubileumskliniken, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg.

BRÖSTCANCER

- ATLAS-studien, som presenterades i San Antonio hösten 2012 (artikeln publicerades i Lancet tidigare i år) gav positivt resultat för att förlänga endokrin terapi med tamoxifen. Systerstudien aTTom (adjuvant tamoxifen treatment: offer more) presenterade sin preliminära femtonårsuppföljning på ASCO i år. Studierna har jämfört adjuvant endokrin terapi med tamoxifen i tio års tid med tamoxifen i fem år.

- I aTTom-studien inkluderades 6 953 brittiska patienter mellan åren 1994 och 2005, varav cirka 60 procent inte testades avseende hormonreceptorstatus och 40 procent var östrogenreceptorpositiva, de sistnämnda rekryterades framför allt mot slutet av inklusionstiden (abstrakt 5). Detta berodde på att man i Storbritannien längre än i stora delar av övriga världen höll kvar tron på att även hormonreceptornegativa hade stor nytta av endokrin terapi.

Konsekvensen är att aTTom-data inte är lika starka som ATLAS-dito, men på grund av att man känner till hormonreceptorstatus på sent inkluderade patienter är det mycket sannolikt att aTTom-data kommer att stärkas allt eftersom tiden går.

Efter analys av de båda studiernas kombinerade resultat kan man dock konstatera att både recidivfrihet, bröstcancer-mortalitet och total mortalitet signifikant förbättras av förlängd tamoxifenbehandling. Skillnaden mellan aTTom-studiens armar kan utläsas först i slutet av hela behandlingperioden och de stora vinsterna fås åren efter tioårsbehandlingens avslutats.

Risken för tromboembolisk sjukdom och endometrie-cancer ökar något. Man har också kunnat konstatera en signifikant ökning av endometrie-cancermortalitet efter den förlängda endokrina terapin. Förlängd tamoxifen beh sänker

- ACOSOG Z 1041, en fas III-studie, designades för möjligheten att undersöka vilken sekvens av cytostatikabehandling som är lämpligast (abstrakt 502). Man inkluderade 282 HER2-positiva patienter och gav neoadjuvant FEC (fluorouracil-epirubicin-cyklofosfamid) följt av paklitaxel tillsammans med trastuzumab. Detta jämfördes med neoadjuvant paklitaxel tillsammans med trastuzumab följt av FEC tillsammans med trastuzumab.

Resultaten visade ingen skillnad avseende patologiskt komplett remission i de båda armarna, men inte heller någon skillnad i hjärttoxicitet. Detta tyder på att det inte innebär någon extra risk att ge trastuzumab parallellt med en antracyclin.

- Studien AMAROS presenterades med tolvårsdata (abstrakt LBA1001). Man jämförde axillutrymning mot lokoregional radioterapi, inklusive axillnivå 1, efter operation där man funnit positiv sentinel node. 1 425 patienter inkluderades i interventionsgruppen. Man kunde inte påvisa någon skillnad i sjukdomsfri överlevnad mellan studiens båda armar.

- Unga kvinnor med bröstcancer tenderar att mastektomeras i större utsträckning än äldre kvinnor. En retrospektiva studie (The effect of surgery type on survival and recurrence in very young women with breast cancer) inkluderade 1 381 patienter som opererats på grund av bröstcancer (abstrakt LBA1001). Syftet var att undersöka om val av operationsmetod, det vill säga mastektomi eller bröstbevarande kirurgi, har prognostisk betydelse för behandlingsresultatet hos kvinnor under 35 års ålder. Efter justering för tumörkaraktistika och behandling har man sett lika goda resultat i båda grupperna vilket tyder på att tumörstatus helt och hållet bör styra operationsmetod.

TOMAS KRANTZ, ST-LÄKARE, JUBILEUMSKLINIKEN, SAHLGRENKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, GÖTEBORG, TOMAS.KRANTZ@VGREGION.SE

HÅLL JÄRNET UTANFÖR KROPPEN

Kelerade patienter med lågrisk MDS lever längre tack vare färre hjärthändelser samt minskad oxidativ stress och progression till AML.¹ Kelering med Exjade ger hematologisk respons samt dokumenterat god sänkning av serumferritin.²⁻³ Det är också patienternas val: 97 % föredrar Exjade framför Desferal.⁴

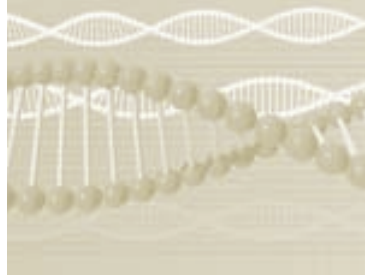
Välj att hålla järnet utanför kroppen.



Referenser: 1. Lyons, Presented ASH 2011. Abstract 2800. 2. Gattermann N et al. Eur J Hematol. 88:3;260-68. 3. Gattermann et al. Blood 2010; Vol. 116(21):2912. 4. Cappellini MD et al. Blood 2006;107(9):3455-3462.

Indikation: Exjade är indicerat för behandling av kroniskt ökad järninlagring orsakad av frekventa blodtransfusioner (erytrocytkoncentrat ≥ 7 ml/kg/månad) till patienter med betatalassemi major från 6 års ålder och äldre. Exjade är också indicerat för behandling av kroniskt ökad järninlagring när deferoxamin-behandling är kontraindicerad eller otillräcklig hos följande patientgrupper: - patienter med betatalassemi major med ökad järninlagring orsakad av frekventa blodtransfusioner (erytrocytkoncentrat ≥ 7 ml/kg/månad) i åldern 2-5 år, - patienter med betatalassemi major med ökad järninlagring orsakad av blodtransfusioner (erytrocytkoncentrat < 7 ml/kg/månad) från 2 års ålder och äldre, - patienter med övriga former av anemier från 2 års ålder och äldre. Exjade är också indicerat för behandling av kroniskt ökad järninlagring som kräver kelatbehandling när behandling med deferoxamin är kontraindicerad eller otillräcklig hos patienter med icke transfusionsberoende talassemi från 10 års ålder och äldre. Det rekommenderas att behandling sätts in efter transfusion av ungefär 20 enheter (omkring 100 ml/kg) erytrocytkoncentrat eller då det finns evidens från kliniska kontroller att kroniskt ökad järninlagring föreligger (t.ex. serumferritin > 1000 g/l). Den rekommenderade initiala dygnsdosen av Exjade är 10-20 mg/kg kroppsvikt. Dosjusteringar kan göras i steg om 5 till 10 mg/kg och skall skräddarsys utifrån den enskilda patientens svar och behandlingsmål. Iakttag försiktighet vid nedsatt njurfunktion eller leverfunktion. Dispergerbar tablett 125, 250 och 500 mg. 84 tabletter i blister. Produktresumén uppdaterad 2013-04-25. R. F. ATC-kod: V03AC03. För fullständig information, förmån och priser v.g. se www.fass.se

En hel del matnyttiga studier



Vad gäller GI-cancer erbjöd ASCO 2013 inga kioskvältande nyheter, men en hel del matnyttiga studier presenterades och då framförallt för övre GI. Ett axplock följer nedan, samtliga randomiserade kontrollerade fas III-studier, sammanfattade av ST-läkare **Anna Näslund** och överläkare **Birgitta Lindh**, Onkologen, Norrlands universitetssjukhus, Umeå.

PANKREASCANCER

- Den europeiska LAP-07-studien undersökte om radiokemoterapi kan ge bättre sjukdomskontroll och även studera värdet av tillägg med erlotinib för patienter med lokalt avancerad pankreascancer (abstrakt LBA4003).

442 patienter randomiserades först mellan fyra månaders behandling med gemcitabin som monoterapi eller med tillägget av erlotinib. 269 patienter med minst stabil sjukdom randomiserades därefter till antingen gemcitabin i två månader eller strålbehandling till 54 Gy med konkomitant gemcitabin. Patienter som fick erlotinib i första randomiseringen fortsatte med denna som underhållsbehandling.

Resultat: Tyvärr kunde man inte se någon skillnad i total överlevnad med radiokemoterapi jämfört med gemcitabin som monoterapi. Inte heller kunde man se någon överlevnads-vinst med tillägg av erlotinib.

Klinisk kommentar: Standardbehandling är fortsatt kemoterapi med gemcitabin. Frågan kvarstår om subgrupper kan ha nytta av radiokemoterapi med bättre lokal kontroll, längre tid till progress. Ytterligare analyser av studien planeras.

”Vid kolorektalcancer KRAS vildtyp är cetuximab i kombination med kemoterapi fortsatt förstahandsval.”

- MPACT-studien undersökte värdet av nab-paklitaxel (albuminbaserade nanopartiklar av paklitaxel) på total överlevnad som tillägg till gemcitabin vid metastaserad pankreascancer (abstrakt 4005). 861 patienter inkluderades (Karnofsky performance status över 70). Kontrollarmen fick standardbehandling med gemcitabin som monoterapi.

Resultat: Kombinationsbehandling med nab-paklitaxel och gemcitabin gav en förlängd överlevnad med 1,8 månader i median jämfört med gemcitabin som singel (median total överlevnad 8,5 mån jämfört med 6,7 mån; $p=0,000015$) med tolerabel toxicitet.

Klinisk kommentar: Nästan två månader förlängd överlevnad vid metastaserad pankreascancer får anses vara lång tid och nab-paklitaxel (Abraxane) som tillägg till gemcitabin kan övervägas. Preparatet har nyligen godkänts av den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA i USA på denna indikation, baserat bland annat på denna studie.

VENTRIKELCANCER

- Cougar-02-studien undersökte hur livslängd och livskvalitet påverkas av docetaxel hos patienter med recidiv av esofagus-/vetrikelcancer efter första linjens kemoterapi (abstrakt 4023).

168 patienter (performance status 0-2) randomiserades mellan docetaxel 75 mg/kvadratmeter var tredje vecka x 6 och bästa stödjande vård (inklusive radioterapi, analgetika, antiemetika, steroider).

Resultat: Docetaxel tolererades väl med en förlängd överlevnad på 1,6 mån i median (5,2 mån jämfört med 3,6 mån; $p=0,01$). Man kunde också visa signifikant mindre smärta i kemoterapiarmen utan försämring av livskvalitet.

Klinisk kommentar: Palliativ cytostatika med docetaxel har här visats vara både symtomlindrande och ge överlevnads-förlängande effekt utan allvarliga biverkningar och kan därmed vara ett bra alternativ vid recidiv av ventrikelcancer.

KOLOREKTALCANCER

- CAIRO3-studien har studerat värdet av underhållsbehandling med bevacizumab plus capecitabin för patienter med tidigare obehandlad, icke resektabel metastaserad kolorektalcancer med minst stabil sjukdom efter induktionsbehandling (abstrakt 3502). 558 patienter inkluderades. Kontrollarmen observerades.

Resultat: Man såg en statistiskt signifikant skillnad i tid till första progress på 3,3 månader ($p < 0,0001$) och en trend till ökad total överlevnad på 3,5 mån ($p = 0,035$).

Klinisk kommentar: Tyvärr saknas en jämförelsearm med enbart capecitabin varför man inte kan säga om det är effekt av capecitabin, bevacizumab eller en kombination. Detta är inte en biverkningsfri behandling där vinsten till skillnaden mot kostnaden är måttlig. Kan möjligen vara ett alternativ för selekterade patienter.

- FIRE3-studien jämförde cetuximab (anti-EGFR) head to head mot bevacizumab (anti-VEGF) som tillägg till FOLFIRI i första linjens behandling mot operabel, metastaserad kolorektalcancer KRAS vildtyp (abstrakt 3506). 592 patienter inkluderades.

Resultat: Signifikant förbättrad total överlevnad med i median 3,7 månader sågs hos dem som fick cetuximab jämfört med bevacizumab (28,7 mån jämfört med 25 mån; $p = 0,0017$). Ingen skillnad i svarsfrekvens (RR) eller progressionsfri överlevnad (PFS) mellan grupperna.

Klinisk kommentar: Vid kolorektalcancer KRAS vildtyp är cetuximab i kombination med kemoterapi fortsatt förstahandsval.

- Nya EPOC-studien har studerat värdet av tillägg av cetuximab till FOLFOX för patienter med operabel levermetastaserad koloncancer KRAS vildtyp (abstrakt 3504). 272 patienter inkluderades. Randomiserades mellan FOLFOX med eller utan cetuximab tre månader före och efter operation.

Resultat: Studien fick stoppas i förtid då den progressionsfria överlevnaden var signifikant sämre för patienter som fick cetuximab (14,8 månader jämfört med 24,2 månader).

Klinisk kommentar: Studien stödjer nuvarande riktlinjer, det vill säga att man vid operabel levermetastaserad kolorektalcancer ska ge kombinationskemo och avstå antikroppsbehandling. Inte ens vid KRAS vildtyp är cetuximab tillägg av värde.

- SAKK 41/06-studien har studerat nyttan med underhållsbehandling med bevacizumab efter första linjens kemoterapi plus bevacizumab hos patienter med icke-resektabel metastaserad kolorektalcancer (abstrakt 3503). 262 patienter inkluderades.

Resultat: Ingen signifikant skillnad i total överlevnad kunde ses.

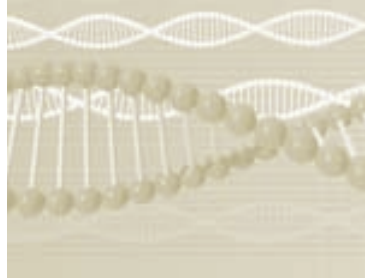
Klinisk kommentar: Underhållsbehandling med bevacizumab är varken bättre eller sämre än ingen behandling. Således inte stöd för underhållsbehandling med bevacizumab.

ANNA NÄSLUND, ST-LÅKARE, ONKOLOGEN,
NORRLANDS UNIVERSITETSSJUKHUS, UMEÅ, ANNA.NASLUND@VLL.SE

BIRGITTA LINDH, ÖVERLÅKARE, ONKOLOGEN,
NORRLANDS UNIVERSITETSSJUKHUS, UMEÅ, BIRGITTA.LINDH@VLL.SE



Nya rön kan ändra klinisk praxis



Årets ASCO hade mycket nytt att erbjuda inom gynekologisk cancer. Två av fem föredrag på den centrala "plenary session" ägnades åt gynekologisk onkologi. Nya rön presenterades som inte bara kommer att ändra framtidens kliniska praxis, utan också vår syn på allmän folkhälsa i hela världen. Överläkare **Anastasios Sofiadis**, Regionalt cancercentrum Stockholm-Gotland och ST-läkaren **Kjell Bergfeldt**, Onkologiska kliniken, Karolinska universitetssjukhuset, Solna sammanfattar.

- Surendra Shastri, Tata Memorial Centre, Mumbai, Indien presenterade en studie på 150 000 kvinnor i Mumbais slumområden (abstrakt 02). Han kunde visa att genom visuell inspektion av cervix efter applicering av ättiksyra kunde man på ett imponerande sätt minska mortaliteten i cervixcancer med 31 procent. Metoden är enkel och billig och väl skickad att användas i resurssvaga länder. Om metoden infördes fullt ut, skulle 22 000 kvinnors död i cervixcancer förhindras – varje år. En beräkning som inkluderade alla utvecklingsländer pekade på att minst 72 000 kvinnors liv skulle räddas. Studien har uppmärksamats i medier över hela världen och presentationen möttes av långa applåder av ASCO-delegaterna.

- Direkt därefter lämnades ordet till Krishnansu Sujata Tewari, Gynecologic Oncology Group, som redogjorde för resultaten av GOG-240-studien, en randomiserad klinisk fas III-prövning om effekten av tillägg av bevacizumab i behandlingen av recidiverad eller metastaserad cervixcancer (abstrakt 03). Studiens 452 patienter delades upp i fyra grupper där man behandlades med en traditionell behandling (cisplatin/paklitaxel) eller en icke platinumbaserad sådan (topotekan/paklitaxel) med eller utan bevacizumab.

Efter ca 21 månaders uppföljning kunde man påvisa både en förlängd allmän överlevnad och en förlängd progressionsfri överlevnad (med 3,7 respektive 2,9 månader) på de patienter som behandlades med tillägg av bevacizumab. Dessutom kunde prövarna även visa att bevacizumab var till nytta för alla subgrupper med ett undantag – det hade ingen effekt vid adenocarcinom – och man kunde också visa att tillägget inte påverkade livskvaliteten till det sämre. Man kunde dock notera att biverkningar som hypertoni, GI-perforation och fistelbildning var signifikant högre hos bevacizumabbehandlade patienter, varför man måste överväga den enskilda patientens allmäntillstånd och komorbiditet noggrant.

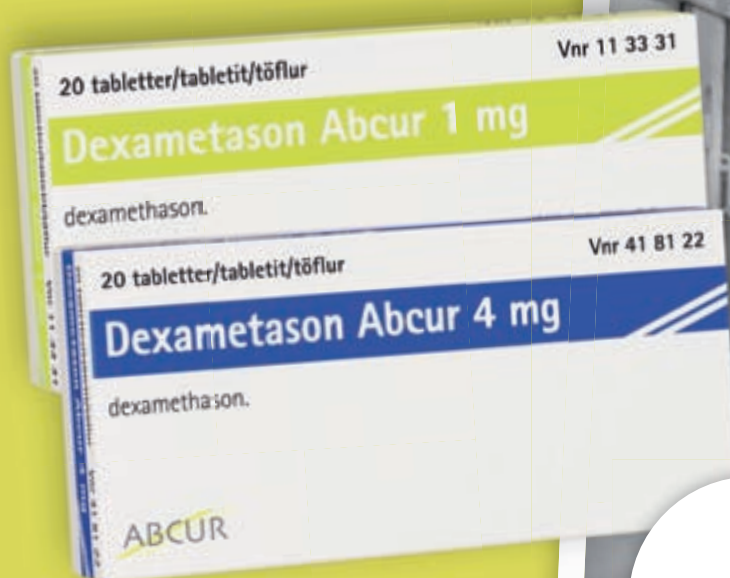
- Årets session med muntliga presentationer inom gynekologisk onkologi präglades framför allt av två föredrag om ovarialcancer. Först var det Andrea duBois som för Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) presenterade resultaten från AGO-OVAR 16-studien, en randomiserad, dubbelblind klinisk fas III-prövning med pazopanib jämfört med placebo som underhållsbehandling hos patienter med avancerad ovarial- eller tubar- eller peritonealcancer direkt efter kirurgi och första linjens cytostatika (abstrakt 5503). Trots att resultaten om total överlevnad inte var mogna, kunde man redovisa en signifikant förbättrad progressionsfri överlevnad hos patienter som behandlades med pazopanib jämfört med placebo (17,9 jämfört med 12,3 månader).

- Sedan presenterade Jonathan Ledermann, University College of London, Storbritannien uppdatering av en studie vars resultat tidigare presenterats på ASCO för två år sedan. Studie 19 som den kallas utforskade potentialen av PARP-hämmaren olaparib som underhållsbehandling hos kvinnor med platinumkänslig, recidiverad ovarialcancer (abstrakt 5505). Man kunde redan då påvisa en signifikant vinst med olaparib när det gäller progressionsfri överlevnad (3,4 månader) och det som var nytt på årets ASCO var att den vinsten är ännu större hos BRCA-muterade (6,9 månader).

- Ytterligare ett spännande inslag på årets ASCO var all den forskning som pågår kring gynekologiska tumörers genetiska och biokemiska egenskaper som kan bana vägen till mer skräddarsydda och effektivare behandlingar i en ganska nära framtid.

ANASTASIOS SOFIADIS, ST-LÄKARE, ONKOLOGISKA KLINIKEN,
KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUS, SOLNA,
ANASTASIOS.SOFIADIS@KI.SE

KJELL BERGFELDT, ÖVERLÄKARE, REGIONALT CANCERCENTRUM
STOCKHOLM-GOTLAND, KJELL.BERGFELDT@SLL.SE



Vnr 11 33 31

20 tabletter/tablettit/töflur

Dexametason Abcur 1 mg

dexamethason.

Vnr 41 81 22

20 tabletter/tablettit/töflur

Dexametason Abcur 4 mg

dexamethason.

ABCUR

NYHET

PATIENT I BEHOV AV DEXAMETASON. INGEN REGISTRERAD PRODUKT I TABLETTFORM FINNS TILLGÄNGLIG. NÅGOT MÅSTE GÖRAS.

Nu är **Dexametason Abcur** godkänd i Sverige och ersätter därmed behovet av licensförskrivning av dexametasontabletter på den svenska marknaden.

För att underlätta individuell dosering är tabletterna delbara och finns i styrkorna, 1 och 4 mg.

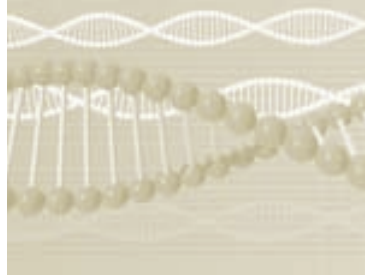
Abcur tillhandahåller nödvändiga läkemedel i Norden. Läkemedel som är efterfrågade av sjukvården och som gör skillnad. Vi ansvarar för utveckling och marknadsföring av nödvändiga läkemedel.

H02AB02 (dexametason) Rx. Dexametason Abcur ingår i läkemedelsförmånen med följande begränsning: Subventioneras endast när andra kortikosteroider inte kan användas. Glukokortikoid. Namn: Dexametason Abcur tablett 1mg, 4mg. Indikation: Tillstånd där kortikosteroidernas antiinflammatoriska och immunosuppressiva effekt är önskvärd. Framför allt för intensiv behandling under kortare tid. Hjärnödeme eller ökat intrakraniellt tryck till följd av hjärntumör. Vid behandling av bröstcancer, cancer i äggstockar, prostata eller testiklar när kortikosteroidernas effekt är önskvärd. Profylax mot kräkning inducerat av kemoterapi med emetisk effekt. Diagnostiskt test av hypofys och binjurebarkfunktionen. Utsättning: Bör ske successivt efter en längre tids behandling. Hastigt utsättande kan leda till akut binjurebarksinsufficiens. Efter höga doser eller långvarig behandling bör utsättning av kortikosteroider därför endast ske genom nedtrappning av dosen. Produktresuméns senaste översyn 2013-05-16. För fullständig information och pris, se www.fass.se

ABCUR

Vi gör nödvändiga läkemedel tillgängliga

Brett spektrum av studier



På årets ASCO presenterades ett brett spektrum av studier på lungcancerområdet, allt från epidemiologi och grundforskning till flertalet fas III-studier. Ämnen som standardbehandling, underhållsbehandling, immunterapi och mutationsscreening diskuterades men än är det relativt få studier som i dagsläget ändrar aktuella behandlingsregimer. Här följer ett urval av studier och diskussioner från konferensen sammanfattade av ST-läkare **Martin Hellström**, Cancercentrum, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå.

Varje år insjuknar cirka 3 500 personer i lungcancer i Sverige och trots att det inte är den vanligaste cancerformen är det den som skördar mest dödsfall. Lungcancer delas primärt upp i småcellig (SCLC) och icke småcellig lungcancer (NSCLC). Prognosen är starkt knuten till hur avancerad sjukdomen är vid diagnos.

- Vid lokalt avancerad NSCLC (stadium III) är radiokemoterapi den vanligaste kurativa behandlingen. För denna patientgrupp presenterade Jeffery et al en fyrarmad studie med doseskalerad radiokemoterapi (abstrakt 7501). I denna studie jämförde man såväl olika stråldoser (60 Gy jämfört med 74 Gy) som tillägg av cetuximab (paklitaxel/karboplatin med eller utan cetuximab). Resultatet var överraskande nog att 60 Gy gav både bättre total överlevnad (66,9 procent jämfört med 53,9 procent) och färre lokalrecidiv (25,1 procent jämfört med 34,3 procent) jämfört med 74 Gy vid 18 månader.

Cetuximabkoden är ännu inte bruten och all data är inte analyserad men varför 74 Gy är sämre än 60 Gy i denna studie kommer förmodligen att bli föremål för ytterligare diskussioner. Resultatet ifrågasätter den gängse uppfattningen att doseskalering kan vara av värde för patienter med lokalt avancerad lungcancer.

"ASCO rekommenderar i dag rutinmässig molekyrläpato­logisk screening på alla NSCLC patienter."

- Underhållsbehandling av patienter med avancerad NSCLC har sedan början av 2000-talet varit ett hett diskussionsämne och för närvarande finns tre läkemedel godkända för underhållsbehandling i Sverige; bevacizumab, pemetrexed och erlotinib. På konferensen presenterades ett antal fas III-studier på underhållsbehandling med olika substanser (abstrakt 8040, 8012, 8015). Kontentan blev att trots mycket ny information finns fortfarande inget helt klart svar på om och hur underhållsbehandling ska ges.

- För patienter med avancerad NSCLC (stadium IV) och olika typer av mutationer är målriktad behandling intressant och tyrosinkinashämmare är i dag standard i första linjen vid EGFR-muterade patienter. På årets ASCO presenterades ett antal fas I- och fas II-studier mot både "nya" och "gamla" mål, där ROS1 framstår som ett nytt intressant sådant efter de mer etablerade EGFR och ALK.

- På ASCO presenterades även "Biomarkers France", ett nationellt franskt projekt där alla patienter som får diagnosen NSCLC rutinmässigt screenas för antal mutationer. Projektet startade i april 2012 och i januari 2013 hade mer än 10 000 prover analyserats. Databasen kommer även att innehålla epidemiologiska, kliniska och terapeutiska data (abstrakt 8000). Vilka gener och vilka patienter som screenas varierar mycket i världen, och även på olika håll i Sverige, men ASCO rekommenderar i dag rutinmässig molekyrläpato­logisk screening på alla NSCLC patienter.

- Ett hett ämne på ASCO-mötet 2013 var immunterapi. De två preparat som diskuterades mest var en CTLA-4-antikropp (ipilimumab) och en PD-L1-antikropp (MPDL3280A). Inga fas III-studier på lungcancer är slutförda men ipilimumabstudier har startats/ska startas både på SCLC-patienter (abstrakt TPS7608) och NSCLC-patienter (abstrakt TPS8117). För



MPDL3280A pågår en fas I expansionsstudie (abstrakt 8008) där patienter med NSCLC är inkluderade.

Värdet av modern immunterapi har ännu inte visats men resultaten av nämnda studier blir givetvis intressanta. Immunterapi kan bli en behandling som bidrar till att förbättra prognosen även för patienter med skivepitelcancer där de stora medicinska behandlingsframstegen hittills lyst med sin frånvaro.

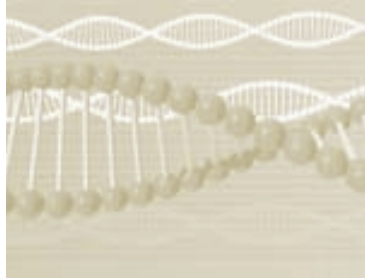
SAMMANFATTNING

Sammanfattningsvis hade ASCO 2013 ett stort utbud för den lungcancerintresserade. Många ämnen, som standardbehandlingar, underhållsbehandling, immunterapi och mutations-screening diskuterades men tyvärr är det relativt få studier som i dagsläget ändrar aktuella behandlingsregimer.

MARTIN HELLSTRÖM, ST-LÄKARE, CANCERCENTRUM, NORRLANDS UNIVERSITETSSJUKHUS, UMEÅ, MARTIN.HELLSTROM@VLL.SE

Malignt melanom

Nytt mål vid metastaserande sjukdom



Vid årets ASCO presenterades lovande resultat från läkemedel som riktar sig mot signalvägen PD1/PD-L1 i immunförsvaret. Studierna visade snabba och hållbara responser och resultat från pågående fas III-studier inväntas för att se om effekten bekräftas. Här sammanfattar **Antonis Valachis**, Onkologkliniken Sörmland, Mälarsjukhuset, Eskilstuna och **Lars Ny**, Avdelning för onkologi, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg ett urval presentationer.

MALIGNT MELANOM

Kirurgi har alltid varit en hörnsten vid behandling av primärt malignt melanom utan metastasering. Det finns dock en betydande risk för recidiv och död i malignt melanom även om man gör en bra operation. Risken blir högre för patienter med mer avancerad stadium vid diagnos. Detta har motiverat forskning av olika typer av adjuvanta behandlingar efter operation i syfte att minska risken för recidiv.

- Vid årets ASCO presenterades data från två adjuvantstudier. I den första studien (abstrakt LBA9000) randomiserades 1 343 patienter till antingen bevacizumab i ett år som adjuvant behandling efter primär operation av melanom eller observation. Vid interimanalys kunde man inte hitta någon skillnad i medianöverlevnad (tvåårsöverlevnad 82 procent i båda armarna).

- Den andra studien (abstrakt 9001) undersökte nyttan med tillägg av strålbehandling efter lymfkörtelutrymning till melanompatienter med hög risk för lymfkörtelrecidiv. Patienterna som blev randomiserade till strålbehandling (n=109) fick 1,8 Gy en gång per dag till en slutdos av 48 Gy. Man observerade en statistiskt signifikant minskad risk för lymfkörtelrecidiv på 52 procent vid användning av strålbehandling i jämförelse med observation (p=0,023).

Däremot kunde man inte påvisa någon skillnad i total överlevnad (femårsöverlevnad 40 procent i strålbehandlingarmen jämfört med 45 procent i observationsarmen). Studien är mycket värdefull eftersom det är den första randomiserade studien som undersöker värdet av adjuvant strålbehandling vid malignt melanom med lymfkörtelmetastasering (stadium III) sedan 1978. Studieresultat stämmer väl med rekommendation från det nya nationella vårdprogrammet för malignt melanom där det anges att man kan överväga strålbehandling mot lymfkörtelstationer till patienter som har en hög risk för lymfkörtelrecidiv.

METASTASERAD SJUKDOM

De senaste två åren har nya behandlingsmöjligheter till patienter med metastaserat malignt melanom introducerats. Ipilimumab (immunterapi) är godkänt av både den europeiska och de svenska läkemedelsmyndigheterna som andra linjens behandling och vemurafenib (proteinkinashämmare) är godkänt vid behandling av patienter med BRAF-V600 mutationspositiv sjukdom oberoende av om de genomgått tidigare behandling eller inte.

Dessutom har två andra nya läkemedel, dabrafenib och trametinib, blivit godkända i USA i maj 2013 och dabrafenib i Europa augusti 2013 för patienter med BRAF-V600 mutationspositiv avancerat melanom.

Vid ASCO i år presenterades nya data om hur man möjligen ytterligare kan förbättra dessa behandlingar samt data från en ny kategori av immunterapi som hämmar signalvägen PD-1 (programmed death 1).

- Hodi et al presenterade en fas II-studie med 245 patienter som randomiserades till ipilimumab med eller utan sargramostim (GM-CSF) (abstrakt CRA9007). Den progressionsfria överlevnaden var likvärdig för de båda armarna (median 3,1 månader) men den totala överlevnaden var längre i kombinationsarmen (median 17,5 månader i kombinationsarmen jämfört med 12,7 månader i ipilimumabarmen; p=0,014). Den skillnaden kan delvis förklaras av att det fanns lägre lung- och gastrointestinaltoxicitet och lägre frekvens av behandlingsrelaterad död i kombinationsarmen.

PD/PD-L1-SIGNALVÄGEN OCH MELANOM

Fyra fas I-studier där man behandlade patienter med metastaserat melanom med läkemedel som riktar sig mot signalvägen PD1/PD-L1 i immunförsvaret presenterades. Signalvägen består dels av receptorproteinet PD-1 som finns på ytan av immunförsvarets T-celler, dels av signalmolekylen PD-L1, som finns på ytan av cancerceller. När PD-L1 på cancercel-



lerna binder till PD-1 på T-cellerna sker en avstängning av T-cellerna. Tanken med de nya antikropparna är att blockera någon av de två komponenterna för att på så sätt stänga av lymfocyternas normala avstängningsmekanismen.

- I en studie använde man det experimentella läkemedlet MPDL3280A, en antikropp som blockerar signalmolekylen PD-L1, vid behandling av 38 melanompatienter (abstrakt 9010). Sammantaget fick 29 procent av patienterna en objektiv respons medan 5 procent av patienter fick grad III- eller IV-immunrelaterade biverkningar.

- En studie undersökte effekten av lambrolizumab (antikropp mot PD-1) till 117 melanompatienter (abstrakt 9009). Objektiv respons var 38 procent men det fanns fem patienter med grad III-IV-immunrelaterad biverkning.

- Två studier undersökte effekten av nivolumab (antikropp mot PD-1) till 87 respektive 107 melanompatienter och objektiv respons var 25 procent respektive 31 procent (abstrakt 9011 och CRA9006).

- I den sistnämnda studien presenterades överlevnadsdata (abstrakt CRA9006). Median överlevnad var 16,8 månader och tvåårsöverlevnaden var 43 procent.

- Wolchok et al presenterade en fas I-studie där man kombinerade nivolumab och ipilimumab, antingen sekventiellt (kohort 1) eller samtidigt (kohort 2) (abstrakt 9012). Responsen var 20 procent i kohort 1 medan den var 40 procent i kohort 2. Om man använde ipilimumab i dosering 3 mg/kg och nivolumab i 1 mg/kg såg man respons hos 53 procent av patienterna. Responserna var snabba och hållbara. Den totala ettårsöverlevnaden var 82 procent i kohort 2. Däremot observerades flera immunrelaterade biverkningar i kohort 2

"Den nya kategorin immunterapi mot signalvägen PD1 visade lovande resultat med snabba, hållbara responser och längre överlevnad."

(53 procent) i jämförelse med kohort 1 (18 procent). Ingen patient avled på grund av sin behandling.

SAMMANFATTNING

Sammanfattningsvis finns det fortfarande ingen medicinsk adjuvant behandling vid malignt melanom då bevacizumab misslyckades med att påvisa en förlängd överlevnad. Strålbehandling mot lymfkörtelstationer kan övervägas om syftet är att förbättra chansen för lokal kontroll.

När det gäller metastaserat melanom minskar tillägg av GM-CSF under ipilimumabbehandling risken för immunrelaterade biverkningar och förefaller ge förlängd överlevnad men studier med flera patienter krävs för att bekräfta dessa resultat.

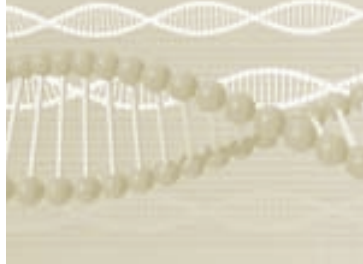
Den nya kategorin immunterapi mot signalvägen PD1 visade lovande resultat med snabba, hållbara responser och längre överlevnad, särskilt i kombination med ipilimumab. Om resultaten kan bekräftas i pågående fas III-studier kommer vi att framöver få en ny "standard of care" för patienter med metastaserat malignt melanom.

ANTONIS VALACHIS, ST-LÄKARE, ONKOLOGKLINIKEN SÖRMLAND, MÅLARSJUKHUSET, ESKILSTUNA, ANTONIS.VALACHIS@DLL.SE

LARS NY, ÖVERLÄKARE, AVDELNINGEN FÖR ONKOLOGI, SAHLGRENSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, GÖTEBORG, LARS.NY@VGREGION.SE

*Huvud-
och halscancer*

Försmak av morgondagens cancerbehandling i HPV-åldern



ASCO 2013 innebar, med undantag för tyroideacancer, inga nyheter som omedelbart förändrar klinisk praxis men väl en blick mot morgondagens behandling i HPV-åldern. Här presenterar ST-läkare **Mattias Olin**, Onkologkliniken, Ryhovs sjukhus, Jönköping ett urval på tre studier, var och en den första i sitt slag.

HUVUD- OCH HALSCANCER

- Ghi et al presenterade resultat från den första randomiserade studien för direkt jämförelse mellan cisplatin och cetuximab i den konkomitanta situationen vid lokalt avancerad huvud-halscancer med 421 patienter (abstrakt 6003). Denna studie är dock en påbyggnad av en induktionsstudie och man har inte statistisk kraft att påvisa överlevnadsskillnader mellan de två preparaten. Primär frågeställning var i stället hudtoxicitet i strålfältet, med hypotesen att cetuximab konkomitant skulle ge en lindrigare biverkningsprofil vilket man inte kunde visa. De signifikanta skillnader som redovisades var i motsatt riktning med större problem avseende behandlingsgenomförande i cetuximabarmen, i form av fler oplanerade behandlingspauser och längre median behandlingstid.

- Marur et al står bakom ECOG 1308 som är den första studien på deintensifierad behandling vid HPV-positiv orofarynxcancer (abstrakt 6005). Bakgrunden är naturligtvis de svåra biverkningar som radiokemoterapi ger upphov till, samtidigt som en växande grupp av HPV-positiv cancer har betydligt bättre prognos än klassisk huvud-halscancer. Detta är en fas II-studie med 80 patienter där man först gav tre kurer intensiv induktionskemoterapi med cisplatin, paklitaxel och cetuximab.

Gruppen med komplett klinisk respons fick sedan radioterapi med slutdos 54 Gy, jämfört med 69,3 Gy i standardarmen. Båda armarna fick konkomitant cetuximab. Ettårsresultat presenterades där progressionsfri överlevnad låg över 90 procent. Kända negativa prognostiska markörer som tung rökkanamnes, primärt stora tumörer eller avancerat lymfkörtelstadium verkar falla ut även i denna studie med progressionsfri överlevnad strax under 90 procent för patienter med någon av dessa riskfaktorer.

Det finns tecken på att HPV-positiv cancer recidiverar något senare än klassisk huvud-halscancer varför dessa tidiga resultat från ett litet material självfallet ska bedömas försiktigt.

- I plenary session presenterades resultat från Decision-studien, en multinationell studie med 417 patienter, däribland från Sverige (abstrakt 3). Detta är den första fas III-studien av behandling för radiojodrefraktär differentierad tyroideacancer. Placebokontroll och snabb inklusion illustrerar bristen på standardbehandling för denna studiepopulation, där behandlingsarmen fick sorafenib 400 mg dagligen. Data för progressionsfri överlevnad visade 10,8 månader för sorafenib jämfört med 5,8 månader för placebo.

Man hade ännu inte uppnått tillräckligt många händelser för analys av total överlevnad. Sorafenib är en multikinashämmare, tidigare godkänd på indikationerna lever- och njurcancer. Toxicitetsprofilen i Decision-studien överensstämde med tidigare erfarenheter och biverkningar av sådan grad att det föranledde permanent utsättning av läkemedlet sågs hos knappt 19 procent av patienterna i Sorafenibarmen.

”Fokus på en stor del av kongressinnehållet inom huvud- och halscancer var på ämnet HPV-positiv cancer.”

SAMMANFATTNING

Fokus på en stor del av kongressinnehållet inom huvud- och halscancer var på ämnet HPV-positiv cancer. ECOG 1308 måste betraktas som banbrytande. Notabelt är dock att den systemiska behandlingen i denna studie snarast ska beskrivas som en intensifiering jämfört med standardbehandling för denna patientgrupp.

Det återstår att se om vägen till deintensifiering ska gå genom reduktion av enbart strålbehandling, som ju klassiskt har utgjort basen i behandlingen. Den jämförande studien av cisplatin och cetuximab var något av en besvikelse som inte kommer att kunna besvara den viktigaste frågeställningen.

Den svenska Artscan 3-studien med start inom kort hoppas göra detta. Sorafenib utgör ett konkret behandlingsalter-

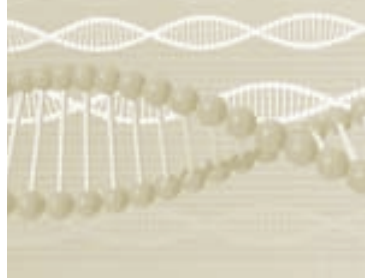
nativ för radiojodrefraktär tyroideacancer. Med tanke på biverkningsprofil bör det användas selektivt och är aktuellt i första hand för patienter i relativt gott allmäntillstånd med påvisad progredierande sjukdom.

MATTIAS OLIN, ST-LÄKARE, ONKOLOGKLINIKEN, RYHOVS SJUKHUS,
JÖNKÖPING, MATTIASOLIN@HOTMAIL.COM



Sarkom och njurcancer

Klassiska behandlingar dominerade



Två klassiska behandlingar inom sarkom- respektive njur-området var de mest intressanta på årets ASCO. EURAMOS-1 är den längsta rapporterade randomiserade adjuvanta studien för osteosarkom och RECORD-3 är den första studien inom metastaserade njurcancer som jämför olika sekventiella behandlingar. Här sammanfattar ST-läkaren **Andreas Nearchou**, Onkologkliniken Sörmland, Mälarsjukhuset, Eskilstuna ett urval av presentationerna på området.

SARKOM

Sarkom är en ovanlig typ av cancer som indelas i cirka 50 olika subtyper. I Sverige inträffar 400–500 nya fall per år och etiologin är relativt okänd. De vanligaste subtyperna är liposarkom, leiomyosarkom, synovialt sarkom och gastrointestinal stromatumör (GIST). Sarkom brukar sprida sig till lungor (70 procent), lever, skelett och lymfkörtlar. Femårsöverlevnaden ligger på cirka 55 procent. Patienter som har operabla metastaser och/eller cytostatikakänsliga tumörer har chans till långtidsöverlevnad.

- Det mest intressanta och kliniskt relevanta från årets ASCO-möte var resultatet från EURAMOS-1-studien, den längsta rapporterade randomiserade adjuvantstudien för osteosarkom (abstrakt 10504). Patienter som har svarat histopatologiskt bra på två induktionskuror med cytostatikaregimen MAP (metotrexat-adriamycin-cisplatin), good responders, randomiserades till cytostatika (4 kurer till) eller cytostatika (4 kurer) och veckovis interferon alfa 2b i ytterligare ett och ett halvt år. Totalt inkluderades 715 patienter.

Studien misslyckades med att visa en gynnsam effekt av interferon (händelsefri överlevnad 77 procent jämfört med 74 procent och total överlevnad 92 procent jämfört med 90 procent, där ingen skillnad var signifikant). Till studiens nackdel var att många patienter avbröt sin behandling eller aldrig började (55 procent erhöll hela behandlingen som planerat) på grund av dålig tolerans och biverkningar.

- Näst mest intressant var en retrospektiv analys av underhållsbehandling med trabectedin hos 885 patienter från Frankrike (abstrakt 10563) där objektiv response rate (ORR) var cirka 16 procent och overall respons 62 procent när behandlingen gavs som andra eller tredje linjens behandling vid alla L-sarkom. Median progressionsfri överlevnad och total överlevnad skilde sig mycket från gruppen som avbröt behandlingen efter 6 kurer.

”Det mest intressanta och kliniskt relevanta från årets ASCO-möte var resultatet från EURAMOS-1-studien.”

- Inom GIST-området presenterades en koreansk randomiserad fas III-studie (abstrakt 10502) där man ville testa effekten av imatinib ”rechallenge” (återinsättning) efter svikt på andra linjens behandling. Studien visade signifikanta skillnader siffermässigt men kanske inte någon klinisk betydelse, i avsaknad av data om symtomlindring, som är ett viktigt utfall i tufft behandlade patienter.

I övrigt presenterades följande intressanta data rörande GIST:

- IFS (imatinib failure-free survival) är en ny studie med effektmått för sekundär resistens i adjuvant behandling (abstrakt 10500).

- Nilotinib hade sämre effekt än imatinib allmänt men likvärdig effekt vid KIT exon 11-mutation (abstrakt 10501).

- Ponatinib är en ny tyrosinkinashämmare (TKI) med bredare aktivitet: A-loop-mutationer (exon 17), mutation i ATP-bindande ficka (exon 13,14) (abstrakt 10509).

- Regorafenib förlängde PFS och OS i tungt behandlade patienter med exon 11-mutationer (abstrakt 105011).

NJURCANCER

Ungefär 1 000 personer drabbas av njurcancer per år i Sverige och 40 procent av dem har metastatisk sjukdom vid diagno-

sen. 30 procent av de som opereras kommer att få ett återfall. Den vanligaste subtypen är klarcelligt njurcellscarcinom (85 procent). I dagsläget kan patienter med metastaserad njurcancer klara sig cirka 30 månader, vilket beror på målinriktade behandlingar som lanserades först 2006.

Metastaserat njurcellscarcinom (mRCC):

- Ett av de viktigaste budskapen från konferensen var resultatet från RECORD-3-studien, en prospektiv non-inferiority fas II-studie som jämförde sekventiell behandling med everolimus-sunitinib med sunitinib-everolimus hos 471 patienter (abstrakt 4504). Studien visade att standardsekvensen (TKI-mTOR) kvarstår som förstahandsval (progressionsfri överlevnad 7,9 månader jämfört med 10,7 månader; HR 1,43 (1,15–1,77)).
- Senaste nytt var två fas I-studier (abstrakt 4505, 4514) för njurcancer inom området immunbaserad terapi. Båda studierna visade remarkabla resultat (50 procent av patienterna med en progressionsfri överlevnad på mer än 24 veckor respektive en responsduration på 12,9 månader i median) med acceptabel toxicitet (13 procent respektive 21 procent grad 3/4). Den första gällde en antikropp (MPDL3280A) mot li-

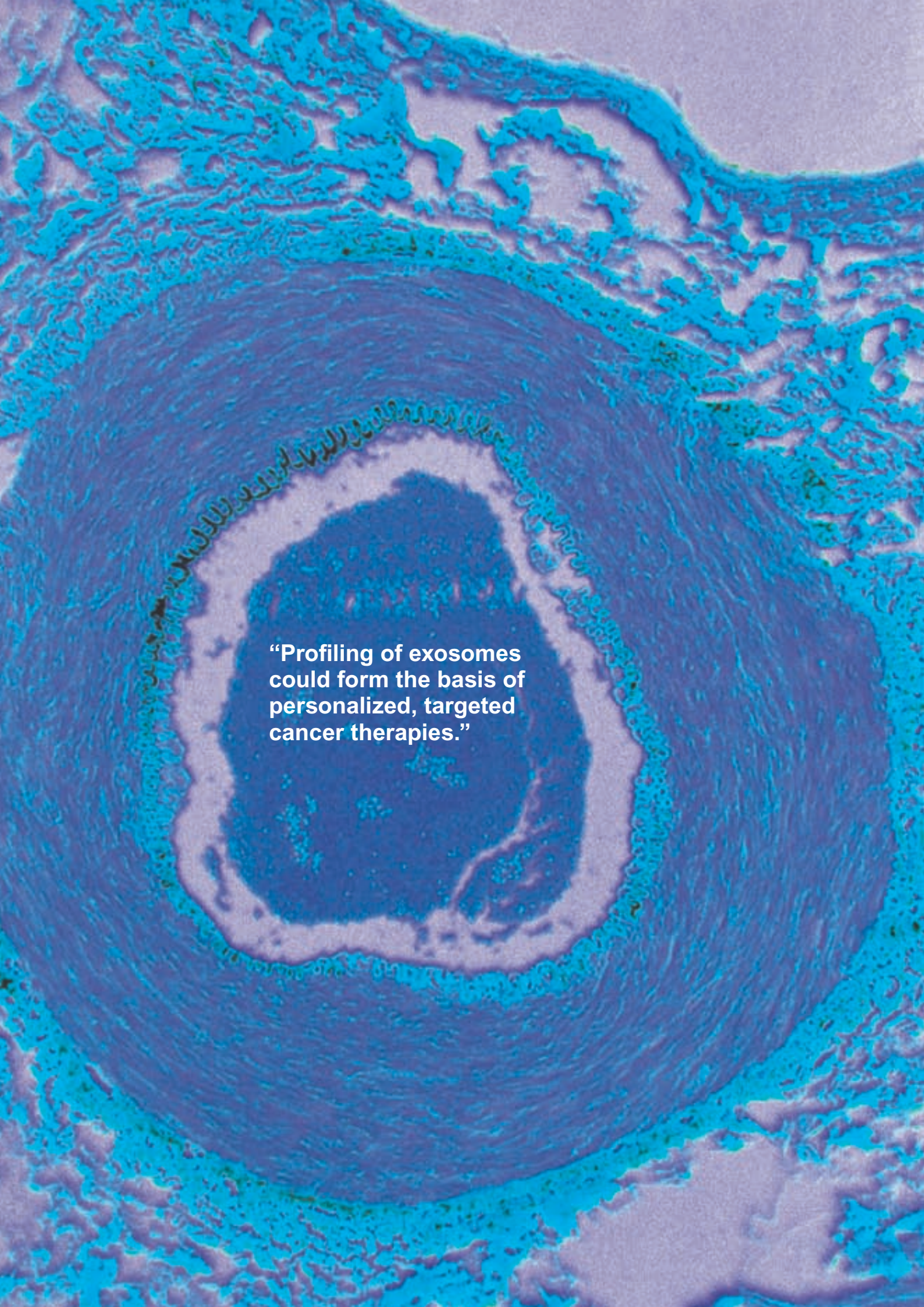
ganden PD-L1, medan den andra gällde en antikropp (nivolumab) mot receptorn PD-1. Båda antikropparna har testats på andra cancrar med lika imponerande resultat.

- En intressant studie i den nya eran var PANTHER-studien (abstrakt 4508) som utvärderade 12 veckors behandling med pazopanib före planerad nefrektomi vid metastaserad njurcellscancer. 83 procent av patienterna hade klinisk nytta av behandlingen och, viktigast, ingen patient blev inoperabel i väntan på operation. Studien uppvisade också två möjliga biomarkörer, ki67 och CD31 vars höga nivåer kan korreleras till progression.
- ARISER-studien var en randomiserad dubbel blind fas III-studie (abstrakt 4507) som skulle utvärdera adjuvant cG250 (girentuximab) mot placebo i 864 högriskpatienter med klarcellig njurcellscancer. Primärt effektmått uppnåddes inte för alla patienter men subgruppsanalys visade att risken för återfall minskas signifikant med cirka 40 procent för patienter som har en CAIX score (uttryck av karbanhydras IX i tumörvävnad) över 260 eller över 200 och är under 65 års ålder.

ANDREAS NEARCHOU, ST-LÄKARE, ONKOLOGKLINIKEN SÖRMLAND, MÅLARSJUKHUSET, ESKILSTUNA, ANDREAS.NEARCHOU@DLL.SE



Från vänster till höger: Pehr Lind, Kjell Bergfeldt, Anastasios Sofiadis, Thomas Krantz, Cecilia Nilsson, Mattias Olin, Mahmoud Koshnoud, Martin Hellström, Cecilia Merk, Chunde Li, Mikael Johansson, Anna Näslund, Lars Ny, Birgitta Lindh, Antonis Valachis, David Kudrén, Andreas Nearchou.



**“Profiling of exosomes
could form the basis of
personalized, targeted
cancer therapies.”**

Exosomes as markers and mediators of tumor hypoxia

Cancer is regarded as a multicellular organism highly dependent on coordinated communication between tumor cells and stromal cells. Increasing evidence suggests that intratumoral hypoxia drives tumor development and aggressiveness through modulation of the complex network of cancer-stromal cell interactions. However the exact mechanisms underlying this phenomenon are not fully understood. In this article, dr. **Paulina Kucharzewska** from Department of Clinical Sciences in Lund presents the emerging role of cancer cell-derived exosome vesicles in hypoxia-dependent intercellular communication between malignant and vascular cells, suggesting that exosomes may constitute a potentially targetable mediator and a noninvasive biomarker of hypoxia-driven tumor development.

Cancer cells acquire cell-autonomous capacities to undergo limitless proliferation and survival through alterations in key regulatory genes, i.e. oncogenes and tumor suppressors. Nevertheless, the formation of a clinically relevant tumor requires support from the surrounding stroma, also known as the tumor microenvironment.

According to recent advances, the tumor microenvironment is a complex milieu comprised of the extracellular matrix (ECM) and normal cells recruited from the surrounding tissue and the circulation (Figure 1). This intricate niche fosters cancer initiation, progression and metastasis in multiple ways¹.

More specifically, endothelial cells (ECs) and pericytes promote the formation of tumor vasculature, providing tumors with the oxygen and nutrient supply. Fibroblasts support tumor growth, invasion and angiogenesis by depositing

the ECM and secreting growth factors. Cells of the immune system, tumor-associated macrophages in particular, ensure an immunosuppressive and growth-promoting compartment. Finally, the ECM provides three-dimensional organization of a tumor mass, regulates cellular signaling and acts as a reservoir of growth factors.

The tumor microenvironment is profoundly modulated by various stress conditions, such as hypoxia, acidosis, nutrient deprivation and oxidative stress, which occur as a result of rapid, unrestrained tumor growth. They are now recognized as selective pressures that promote tumor aggressiveness and confound therapeutic efforts².

TUMOR HYPOXIA AND ANGIOGENESIS

Hypoxia, or low oxygen tension, is a common feature of the tumor microenvironment. It occurs primarily as a con-

sequence of disturbed microcirculation and deterioration of oxygen diffusion conditions. Adaptation to hypoxia in cancer cells results from the transcriptional induction of a series of genes coding for proteins that facilitate anaerobic glycolysis, resistance to apoptosis, tumor angiogenesis, invasion and metastasis.

These adaptive responses are driven mainly by a family of transcriptional activators, known as hypoxia inducible factors (HIFs), and underlie hypoxia-driven tumor progression³. Indeed, the expression of hypoxia-related markers has been correlated with poor survival in cancer patients⁴.

Angiogenesis is one of the best established adaptive processes occurring in response to tumor hypoxia. It involves formation of tumor capillaries from pre-existing host tissue vasculature in a multi-step process, governed by the interplay between vascular cells, i.e. en-

HETEROTYPIC INTERACTIONS IN THE TUMOR MICROENVIRONMENT

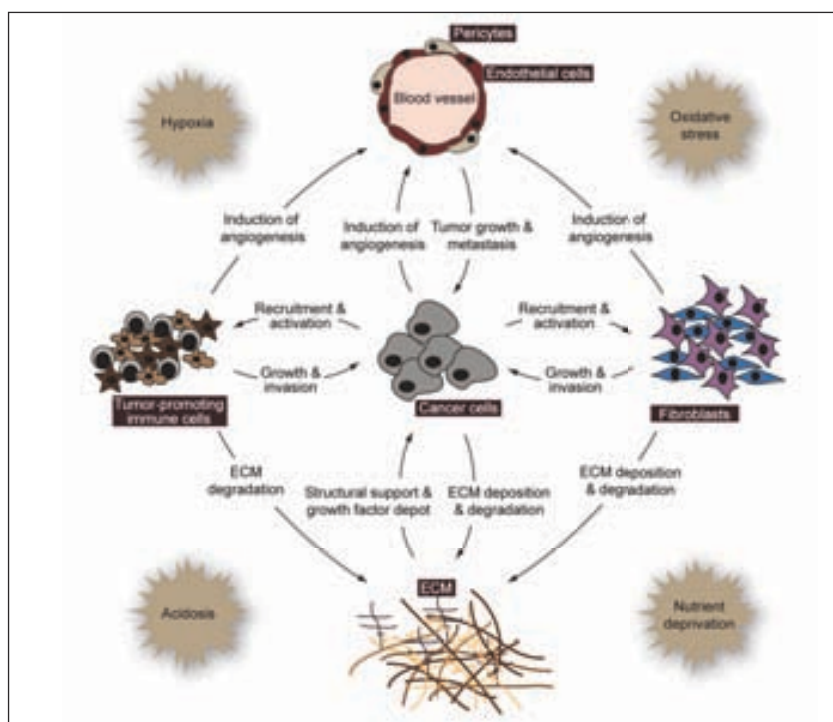


Figure 1. Cancer cells reside in an intricate niche composed of extracellular matrix components and normal cells, such as endothelial cells, pericytes, fibroblasts and tumor-promoting immune cells, recruited from the surrounding tissue and the circulation. Dynamic and reciprocal interactions between cancer cells and their local environment facilitate tumor development. Various stressors, including hypoxia, acidosis, nutrient deprivation and oxidative stress, are inherent features of the tumor microenvironment that accelerate tumor progression by modifying the interactions between different constituents of this niche.

endothelial cells and pericytes, the ECM and angiogenic factors, most importantly vascular endothelial growth factor (VEGF)⁵. Importance of angiogenesis for tumor growth and metastasis is underscored by clinical data showing that high intratumoral microvessel density has an adverse effect on prognoses of patients with various types of cancer^{6, 7}. These observations have led to the introduction of angiogenic inhibitors, targeting the VEGF pathway, in the treatment of a number of cancer types.

VESICULAR COMMUNICATION IN CANCER

Expansion of cancer requires an active collaboration between various cells of the tumor stroma. This is fulfilled by different cross-talk pathways, such as direct cell-to-cell contacts, cell-to-ECM contacts and release of signaling molecules. Recent reports convey the idea that intercellular exchange of information may also occur through cellular se-

cretion of vesicles, also known as exosomes (Figure 2).

Exosomes are small (30–100 nm in diameter), virus-like particles that are secreted by most cell types, including cancer cells. They are formed by inward budding of the limiting membrane of endocytic compartments, leading to the formation of vesicle-containing endosomes, known as multivesicular bodies (MVBs). MVBs can either evolve into lysosomes for cargo degradation or fuse with the plasma membrane and release intraluminal vesicles (ILVs) as exosomes. Since exosome formation involves two inward budding processes, exosomes have the same topology as a cell, with the extracellular domain of proteins exposed on the outside and cytosol in their lumen⁸.

Exosomes are complex entities carrying various molecular constituents of their cell of origin. In addition to cell type specific proteins, exosomes contain a common set of proteins, e.g. heat shock

proteins, annexins, Rab proteins and tetraspanins (e.g. CD63 and CD81). Exosome membranes show enrichment of distinct lipids, such as sphingolipids, cholesterol and phosphatidylserine. Nucleic acids contained in exosomes include mRNAs, microRNAs and long non-coding RNAs^{8, 9}.

Once released into the extracellular space, exosomes modulate phenotypes of target cells through several mechanisms. Upon discharge, vesicles may undergo membrane rupture, leading to pericellular release of their cargo. Alternatively, exosomal membrane proteins can interact with recipient cells in a juxtacrine fashion, acting as ligands for cell surface receptors. Exosomes may also reach the interior of target cells by plasma membrane fusion or through endocytosis. In these instances, molecular cargo is released inside target cells, and thereby may interact with their signaling machinery. Interestingly, some vesicles may enter biological fluids, such as cerebrospinal fluid, blood and urine, enabling long-range exchange of information⁹.

Recent studies have suggested participation of tumor-associated exosomes in various processes underlying tumor development and progression, including angiogenesis, escape from immune surveillance, ECM degradation and metastasis^{8, 9}. Further support for the pro-tumorigenic role of exosomes comes from clinical data showing that the number of circulating vesicles is increased in patients with cancer and correlates with poor prognosis¹⁰.

EXOSOMES AS MEDIATORS OF HYPOXIC RESPONSE IN GBM

Given the observations, which independently link both hypoxia and exosomes to cross-talk between cancer cells and vascular cells during tumor development, we set out to investigate the potential role of exosomes in hypoxia-dependent intercellular signaling in a highly aggressive brain tumor, glioblastoma multiforme (GBM). The choice of GBM as a tumor model in our studies was justified by the fact that high-grade gliomas exhibit profound hypoxia and vascularization.

Initially we focused on investigating how the molecular cargo contained within exosomes is dependent on the ox-

Tänk dubbelt.



Dubbla verkningsområden med Erbitux® - En monoklonal antikropp indicerat för behandling av både tarmcancer och skivepitelcancer i huvud/hals. Godkänt av NICE – för mCRC-patienter med leverbegränsad sjukdom och vid lokalt avancerad huvud/halscancer. www.merckserono.se

Erbitux® (cetuximab) (L01XC06) Rx, EF är en monoklonal antikropp mot EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor). Produktresumé uppdaterad februari 2013. Indikationer: Erbitux är indicerat för behandling av patienter med epidermal tillväxtfaktor (EGFR)-uttryckande, KRAS vildtyp metastaserande kolorektalcancer i kombination med irinotekanbaserad kemoterapi, vid första linjens behandling i kombination med FOLFOX, som monoterapi till patienter som inte svarat på oxaliplatin- och irinotekanbaserad terapi och som är intoleranta mot irinotekan. Erbitux är indicerat för behandling av patienter med skivepitelcancer i huvud och hals i kombination med strålbehandling för lokalt avancerad sjukdom, i kombination med platinabaserad kemoterapi för recidiverande och/eller metastaserande sjukdom. Beredningsform och förpackningar: Erbitux 5 mg/ml infusionsvätska, lösning. En ml infusionsvätska, lösning innehåller 5 mg cetuximab. En injektionsflaska innehåller 20 ml (100 mg) eller 100 ml (500 mg) cetuximab. Dosering: Erbitux ges en gång per vecka vid alla indikationer. Den första dosen är 400 mg cetuximab per m² kroppsyta. Samtliga påföljande veckodoser är 250 mg/m². Varningar och försiktighet: Före den första infusionen måste patienten premedicineras med ett antihistamin och en kortikosteroid. Denna premedicinering rekommenderas före alla påföljande infusioner. Merck AB, Box 3033, 169 03 Solna, Sverige, Telefon 08-562 445 00, www.merck.se, www.erbitux.com, www.tarmcancer.nu För ytterligare information och aktuellt pris: www.fass.se Ref. www.fass.se Erbitux produktresumé februari 2013

Referens 1: www.nice.org.uk/TA/176 Colorectal cancer (first line) 26 Aug. 2009

EXOSOMES AS MEDIATORS OF INTERCELLULAR COMMUNICATION IN CANCER

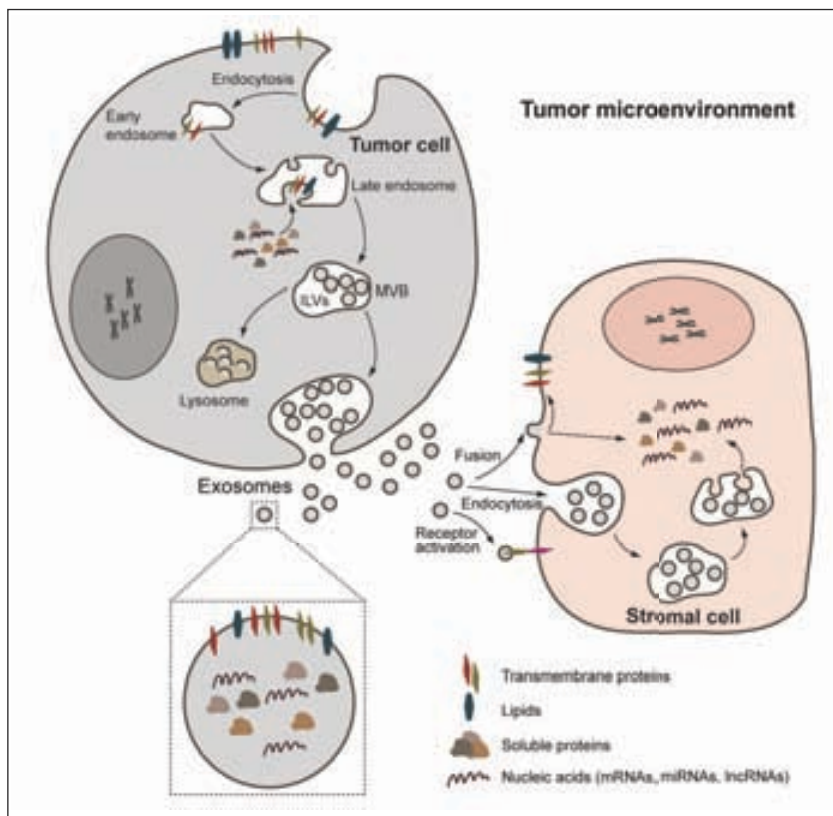


Figure 2. Exosomes are small vesicles released from cancer cells by exocytic fusion of MVB with the cell surface. They carry various molecular constituents of their cell of origin, such as soluble and transmembrane proteins, variety of lipids incorporated into their membranes and nucleic acids. Upon discharge, exosomes modulate phenotypes of stromal cells through interaction between ligands on their surface and receptors on recipient cells. Exosomes may also reach the interior of target cells through endocytosis or fusion at the plasma membrane. Consequently, transmembrane proteins can be transferred to the plasma membrane and trigger signaling, whereas soluble components released inside target cells may interact with intracellular signaling machinery.

Abbreviations: ILVs = intraluminal vesicles; MVB = multivesicular body; miRNAs = microRNAs; lncRNAs = long non-coding RNAs.

ygenation status of the donor cells. For this purpose, we isolated exosomes from media collected from GBM cells, cultured beforehand either under normoxic or hypoxic conditions. Next, RNA and protein content of exosomes and their donor cells were subjected to gene expression and proteome analyses, respectively.

Profiling revealed that the molecular information contained in exosomes largely reflected the oxygenation status of GBM cells. In addition, hypoxia induced the enrichment in exosomes of various mRNAs and proteins, such as IGF binding protein 3 (IGFBP3), N-myc downstream regulated 1 (NDRG1), lysyl oxidase (LOX), plasminogen activator inhibitor 1 (PAI1), interleukin 8 (IL8)

and caveolin 1 (CAV1), which are associated with poor glioma patient prognosis.

These data suggest that tumor hypoxia generates exosomes with pro-tumorigenic activities, which once released into the circulation may constitute a non-invasive biomarker of the oxygenation status and aggressiveness of GBM tumors. To explore this possibility, we performed the proteome analysis of exosomes isolated from plasma of GBM patients and matched control subjects. Interestingly, our profiling revealed that exosomes derived from GBM patients compared with controls were enriched in several hypoxia-regulated proteins with important roles in GBM pathology, in-

cluding MMP9, pentraxin 3 (PTX3), IL8, CD26, PAI1 and CAV1.

Our findings on the hypoxic regulation of exosome-associated cargo motivated further studies on the functional role of exosomes in hypoxia-dependent cross-talk between cancer cells and vascular cells. We found that exosomes produced by hypoxic GBM cells were more potent inducers of EC proliferation, survival and tube forming capacity compared with normoxic counterparts. Our mechanistic data indicated that the angiogenic phenotype of ECs may result from exosome-mediated activation of cell surface receptors, i.e. epidermal growth factor receptor (EGFR), ephrin type A receptor 2 (EPHA2) and VEGF receptor 2 (VEGFR2) in endothelial cells. Additionally, vesicle mediated delivery of hypoxia-regulated cargo to ECs in a process of endocytosis could also explain activation of ECs. The microscopy data showing internalization of exosomes by ECs support this idea.

Interestingly, we found that ECs conditioned by hypoxic exosomes secreted numerous growth factors and cytokines and exhibited enhanced paracrine stimulation of proliferation and migration of both pericytes and GBM cells. We also demonstrated that exosomes induced hypoxia-dependent autocrine activation of GBM cell migration.

To investigate whether the above findings hold true *in vivo*, we setup a mouse GBM xenograft model, in which animals were subcutaneously inoculated with GBM cells alone or cells mixed with normoxic or hypoxic exosomes. Remarkably, tumors grown in the presence of hypoxic exosomes exhibited accelerated growth compared with control tumors and tumors grown with normoxic vesicles. Histological examination of tumors demonstrated that hypoxic exosomes enhanced tumor growth by inducing profound vascularization and tumor vessel pericyte coverage, resulting in better oxygenation of tumors and increased GBM cell proliferation.

In summary, our data suggest that exosomes constitute a novel mediator of hypoxia-driven tumor development, and that the exosomal molecular signature may serve as a biomarker to assess the oxygenation status and aggressiveness of malignant tumors (Figure 3)¹¹.



Håll dig uppdaterad!

Sedan längeskickar vi ett veckovis mail med de cancernyheter som lagts ut på www.onkologiisverige.se under den senaste veckan. Tjänsten är helt kostnadsfri och kan avslutas när du vill. Idag har vi 620 prenumeranter på nyhetsbrevet.

Om du vill hålla dig uppdaterad fyller du i dina uppgifter på baksidan och faxar in till oss, eller ännu hellre skicka ett mail med uppgifterna till redaktionen@pharma-industry.se

Ett tredje alternativ är att gå in på webbplatsen direkt och fylla i formuläret där.

Håll dig uppdaterad!

Faxas till 08-570 10 521 (eller ännu hellre maila uppgifterna till redaktionen@pharma-industry.se)

Förnamn

Efternamn

Klinik

Befattning

Specialitet

E-post

EXOSOMES AS MARKERS AND MEDIATORS OF TUMOR HYPOXIA

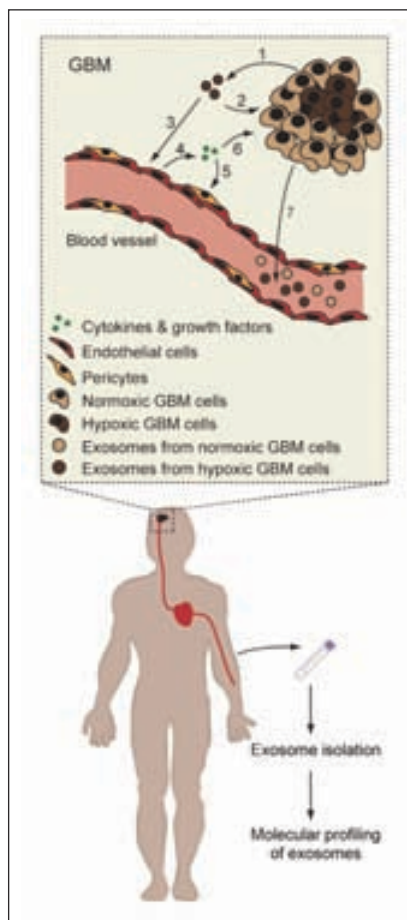


Figure 3. Hypoxic GBM cells release exosomes, loaded with hypoxia-regulated effector molecules, including mRNAs and proteins (1). These vesicles induce both autocrine activation of GBM cell migration (2) and a paracrine, pro-angiogenic response in endothelial cells (3). Activated endothelial cells start to secrete cytokines and growth factors (4), which in turn mediate paracrine stimulation of both pericytes (5) and GBM cells (6). Some vesicles may enter the circulation (7) and constitute a readily accessible biomarker, reflecting hypoxic signaling and angiogenic activity of the growing GBM tumor.

CONCLUSIONS AND FUTURE PERSPECTIVES

In accordance with the prevailing view, the hypoxic response of cancer cells involves regulation of manifold cytokines, growth factors and proteases shaping the tumor microenvironment. In this study, we complement this picture by presenting evidence that exosomes are novel

mediators of hypoxia-driven, phenotypic alteration of the tumor vasculature.

Tumor hypoxia has been implicated not only in angiogenesis but also in a variety of other tumor-promoting processes, such as evasion of immune surveillance, recruitment of tumor-promoting stromal cells, invasion and metastasis. Hence, our findings should motivate further studies to investigate in more detail the role of exosomes in these responses to hypoxia. This research will undoubtedly help us to unravel the complexity of the hypoxic signaling response in the tumor microenvironment.

The emerging role of exosomes in hypoxia-dependent tumor development implicates them as potential targets of anti-cancer therapies. Given the multifaceted biological effects of exosomes, mediated by the concerted action of numerous effector molecules, exosome targeting approaches should focus on general mechanisms of exosome signaling, such as exosome uptake by recipient cells and exosome formation, rather than on single vesicle constituents. In support of this idea, recent studies have shown that inhibition of the small GTPase Rab27a, i.e. a key regulator of exosome formation¹², counteracted the tumorigenic effects of exosomes¹³.

The most important clinical implication of our findings is the possibility of exploiting molecular signature of circulating exosomes as a non-invasive, biomarker profile that reflects hypoxic signaling and aggressiveness of GBM tumors. In this context, profiling of exosomes could form the basis of personalized, targeted cancer therapies. However, before it can happen, several issues have to be resolved, including establishment of standardized methods for selective capture of tumor-specific exosomes from the body fluids and development of more reliable and rapid profiling technologies.

REFERENCES:

1. Pietras K, Ostman A. Hallmarks of cancer: interactions with the tumor stroma. *Exp Cell Res*. 2010;316:1324-31.
2. Gillies RJ, Verduzco D, Gatenby RA. Evolutionary dynamics of carcinogenesis and why targeted therapy does not work. *Nat Rev Cancer*. 2012;12:487-93.

3. Bertout JA, Patel SA, Simon MC. The impact of O₂ availability on human cancer. *Nat Rev Cancer*. 2008;8:967-75.

4. Hockel M, Schlenger K, Aral B, Mitze M, Schaffer U, Vaupel P. Association between tumor hypoxia and malignant progression in advanced cancer of the uterine cervix. *Cancer Res*. 1996;56:4509-15.

5. Liao D, Johnson RS. Hypoxia: A key regulator of angiogenesis in cancer. *Cancer Metastasis Rev*. 2007;26:281-90.

6. Weidner N, Folkman J, Pozza F, et al. Tumor angiogenesis: a new significant and independent prognostic indicator in early-stage breast carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 1992;84:1875-87.

7. Lindmark G, Gerdin B, Sundberg C, Pählman L, Bergström R, Glimelius B. Prognostic significance of the microvascular count in colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 1996;14:461-6.

8. Corrado C, Raimondo S, Chiesi A, Ciccio F, De Leo G, Alessandro R. Exosomes as intercellular signaling organelles involved in health and disease: basic science and clinical applications. *Int J Mol Sci*. 2013;14:5338-66.

9. Kahlert C, Kalluri R. Exosomes in tumor microenvironment influence cancer progression and metastasis. *J Mol Med (Berl)*. 2013;91:431-7.

10. Kim HK, Song KS, Park YS, Kang YH, Lee YJ, Lee KR, et al. Elevated levels of circulating platelet microparticles, VEGF, IL-6 and RANTES in patients with gastric cancer: possible role of a metastasis predictor. *Eur J Cancer*. 2003;39:184-91.

11. Kucharczywska P, Christianson HC, Welch JE, Svensson KJ, Fredlund E, Ringnér M, et al. Exosomes reflect the hypoxic status of glioma cells and mediate hypoxia-dependent activation of vascular cells during tumor development. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110:7312-7.

12. Ostrowski M, Carmo NB, Krumeich S, Fanget I, Raposo G, Savina A, et al. Rab27a and Rab27b control different steps of the exosome secretion pathway. *Nat Cell Biol*. 2010;12:19-30.

13. Bobrie A, Krumeich S, Reyat F, Recchi C, Moita LF, Seabra MC, et al. Rab27a supports exosome-dependent and -independent mechanisms that modify the tumor microenvironment and can promote tumor progression. *Cancer Res*. 2012;72:4920-30.

PAULINA KUCHARZEWSKA, PHD, LUND
PAULINA.KUCHARZEWSKA@MED.LU.SE





YOU ARE INVITED TO JOIN A THERAPY-ORIENTATED TRAINING SESSION, LIVE PRESENTATION AND DISCUSSION

We are pleased to invite you to participate in the new **Nordic PEER Melanoma** online meeting: **Long term survival in advanced melanoma patients – what's the impact in clinical practice?**

Please take the opportunity to learn, share, discuss experiences, expand your knowledge and develop your skills in the treatment and clinical management of advanced melanoma patients. To give you the best opportunity to participate, the meeting will be run on two separate dates:

- **Wednesday October 23 @ 12.00–13.00 CET with Dr Paul Lorigan (UK), chaired by Dr Giuseppe Masucci (Sweden)**
- **Tuesday 29 October @ 16.00–17.00 CET with Dr Paul Lorigan (UK), chaired by Dr Giuseppe Masucci (Sweden)**

Key areas of discussion will include:

- **Novel therapies in advanced melanoma changing the treatment paradigm – how to evaluate success in clinical practice**
- **Important factors to highlight in the dialogue with patients treated with immunotherapy compared to targeted therapies**
- **How to use the immune-related response criteria and their impact on clinical practice**
- **Optimising the chance for long-term survival – integration of approved therapies**
- **Learnings from clinical practice**

The format of the meeting will offer participants the opportunity to discuss and contribute to the above topics and ask questions.

Speaker:

Dr Paul Lorigan
Department of Medical Oncology
University of Manchester, UK

Chair:

Dr Giuseppe Masucci
Department of Oncology
Karolinska University Hospital Solna, Sweden

To register your attendance at this meeting please visit the website:

<https://www.surveymonkey.com/s/nordicpeermelanoma>

Following your registration, you can access the online meeting room at the specified date and time by following the link below:

<http://inspiredscience.adobeconnect.com/nordicpeermelanoma/>

We look forward to you joining us.

Anna Labecker, Charlotte Clemmensen, Pertti Paavola and Trond Vassbotn
Product Managers
Bristol-Myers Squibb
+46 8 704 71 00

Onkologidagarna

V12 2014



Plats för konferensmiddag



Konferenshotell

Plats för mingel



Ölprovning



**Välkomna
till Eskilstuna**

LÅT INTE TILLFRISKNANDET FRÅN CANCERN FÅ ETT OVÄNTAT SLUT



Venös tromboembolism är en av de vanligaste orsakerna till död hos cancerpatienter¹



LMH i minst sex månader rekommenderas för behandling och sekundärprofylax av djup ventrombos och lungemboli hos cancerpatienter^{2,3}



Fragmin är det enda LMH som har godkänd indikation för behandling och sekundärprevention av VTE hos cancerpatienter⁴

Referenser

1. Khorana A.A., Francis C.W., Culakova E., Kuderer N.M., Lyman G.H., Frequency, risk factors, and trends for venous thromboembolism among hospitalized cancer patients. Cancer 2007; 110, 2339-2346. **2.** Lyman GH et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Updat. J Clin Oncol. 2013;49:1118-1134 **3.** Nicolaides AN et al. Prevention and treatment of venous thromboembolism. International Consensus Statement (guidelines according to scientific evidence). Int Angiol. 2006; 25(2): 101-61. **4.** www.fass.se

Fragmin® (dalteparinnatrium). Rx. B01AB04. Ingår i läkemedelsförmånen. **Godkända indikationer:** 1. Behandling av akut djup ventrombos och lungemboli när trombolytisk behandling eller kirurgi inte är aktuell. 2. Cancerpatienter: Behandling och sekundärprevention av djup ventrombos och lungemboli. 3. Trombosprofylax vid kirurgi. 4. Profylax till patienter med kraftigt ökad risk för venös tromboembolism och som är tillfälligt immobiliserade p.g.a. akut sjukdomstillstånd som t.ex. hjärtinsufficiens, andningsinsufficiens, allvarlig infektion. 5. Instabil kranskärlssjukdom (instabil angina och icke Q-vågsinfarkt). 6. Trombosprofylax-antikoagulation vid extrakorporeal cirkulation under hemodialys och hemofiltration. **Kontraindikationer:** Överkänslighet för Fragmin eller andra lågmolekylära hepariner och/eller heparin t.ex. tidigare konstaterad eller misstänkt immunologiskt medierad heparininducerad trombocytopeni (typ II). Akut gastroduodenalt ulcus och hjärnblödning eller annan aktiv blödning. Svår koagulationsrubbnings. Akut eller subakut septisk endokardit. Skador och operationer i centrala nervsystemet, öga och öra. Epidural anestesi eller punktion av spinalkanalen och samtidig behandling med höga doser dalteparin (såsom vid behandling av akut djup venös trombos, lungemboli och instabil kranskärlssjukdom). Epidural anestesi under förlossning är absolut kontraindicerat hos kvinnor som behandlas med antikoagulantia. Hos gravida kvinnor har halveringstider för dalteparin på 4-5 timmar uppmäts under den sista trimestern. Styrkor: 2500 IE/ml, 10000 IE/ml, 25000 IE/ml. Förpackningar och priser: se www.fass.se. För gällande priser på sjukhusartiklar på rekvisition, se regionala upphandlingsavtal. **Datum för senaste översyn av produktresumén** 2012-11-16. För mer information se www.fass.se. www.pfizer.se. FRA20121123PSE02

Ett genombrott för kvinnor med avancerad bröstcancer



Fördubblad PFS till mellan 8 och 11 månader¹

Det blev utfallet i studien BOLERO-2, där Afinitor i kombination med exemestan jämfördes med just exemestan och placebo.^{1,2} Behandlingen visade också signifikanta utfall i studiens alla fördefinierade subgrupper, vilket gör resultaten till något av det största som har hänt inom behandlingsområdet ER+/HER2– bröstcancer på 15 år.

Afinitor är den första godkända mTOR-hämmaren inom området – ett nytt inslag i behandlingsarsenalen, vid sidan av endokrin terapi och cytostatika. Afinitor har en väl dokumenterad säkerhetsprofil och möjliggör mer värdefull tid att dela med nära och kära, utan att livskvaliteten påverkas negativt av behandlingen.

AFINITOR[®]
(everolimus) tabletter

Afinitor är subventionerat och ingår i Läkemedelsförmånen

R F ATC kod: L01XE10. Indikationer: *Hormonreceptorpositiv avancerad bröstcancer.* Afinitor är indicerat för behandling av hormonreceptorpositiv och HER2/neu-negativ avancerad bröstcancer hos postmenopausala kvinnor utan symtomatisk visceral sjukdom i kombination med exemestan i samband med recidiv eller sjukdomsprogress efter tidigare behandling med en icke-steroid aromatashämmare; *Neuroendokrina tumörer med ursprung från pankreas.* Afinitor är indicerat för behandling av inoperabel eller metastaserande, väl eller måttligt differentierade, neuroendokrina tumörer med ursprung från pankreas hos vuxna med progredierad sjukdom; *Njurcellscancer.* Afinitor är indicerat för behandling av patienter med avancerad njurcellscancer, där sjukdomen har progredierat under eller efter behandling med VEGF-hämmare. Beredning: Tablett 5 och 10 mg. Kontraindikationer: Överkänslighet mot rapamycinderivat. Graviditet. Varningar och försiktighet: Afinitor har immunosuppressiva 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 p.g.a. försämrad sårhäkning. Afinitor kan påverka njurfunktionen. För ytterligare information beträffande: pris, dosering, varningar, försiktighet, biverkningar och hantering, se www.fass.se. Senaste översyn av Produktresumé: 2012-12-18.

Referens: 1. Piccart M et al. ASCO 2012, Abstract 559 (poster). 2. Baselga J et al. NEJM 2012; 366: 520–529.