



Onkologi i sverige •

den oberoende
tidningen för
svensk cancervård

HJÄRNTUMÖR
RANO-kriterier till
hjälp vid bedömning
av behandlingseffekt

ASH 2013, Nya
selektiva terapier

Bisfosfonater
FÖRBÄTTRAR
överlevnaden

BLÅSCANCER

**PODXL – ett prognostiskt protein
vid cancer i urinblåsan**

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.

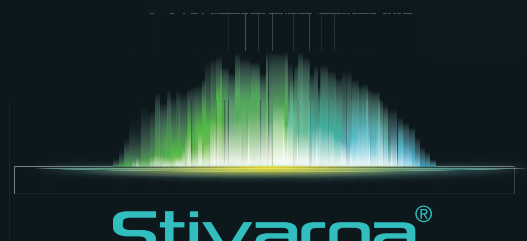
Datum för senaste översyn av SPC: Sept 2013. För övrig information se www.fass.se

▼ 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.





Ett nytt år med förbättringspotential

Förra året präglades av en hel del av diskussioner om den långa vägen för att få ett cancerläkemedel godkänt, rekommenderat och slutligen använt på kliniken. Bland företrädare för vård, patienter och industri har många ansett att väl många instanser är inblandade. Det leder till att patienterna får vänta längre än önskvärt på nya läkemedel.

Myndigheten för vårdanalys fick 2012 i uppdrag av regeringen att utvärdera försöksverksamheten med hälsoekonomiska bedömningar av läkemedel som används i slutenvården. De kom under hösten med en delrapport med fokus på effektiviteten i bedömningsprocesserna.

Vårdanalys pekar där på flera svagheter i dagens system. Bland annat att NLT-gruppen, som tillsatts av landstingen för att utvärdera nya läkemedelsterapier för slutenvården, inte är konstruerat för det uppdrag det har. Vårdanalys menar också att godkännandeprocessen präglas av brist på transparens. Varken TLV, som tar beslut om vilka läkemedel och tandvårdsbehandlingar som ska ingå i högkostnadsskydden, eller NLT lämnar information om när deras kunskapsunderlag respektive rekommendationer förväntas vara färdiga eller var de befinner sig i processen. Utöver det, påpekar Vårdanalys, är handläggningstiderna långa och patienter får vänta onödigt länge på att få tillgång till läkemedel.

En nystartad försöksverksamhet har självklart förbättringspotential och det blir intressant att ta del av slutrapporten till regeringen som skall lämnas i april i år. Både att se vad slutsatserna i den är och vilka förändringar det kan leda till.

I detta nummer av OiS kan du bland annat läsa hematologireferat från ASH-mötet, sarkomreferat från CTOS och kirurgireferat om de senaste rönen om magcancer. Dessutom en intervju med professor Kjell Öberg som går i pension efter ett långt forskarliv men som inte slutar arbeta för det. Och möt forskningssjuksköterskan som är spindeln i nätet inom neuroendokrina tumörer. 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



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

- Välj **JEVTANA®** vid **aggressiv** sjukdom¹
- Välj **JEVTANA®** vid **taxankänslig** sjukdom^{1,2}
- Välj **JEVTANA®** vid **mindre hormonkänslig** sjukdom¹

SANOFI ONCOLOGY 

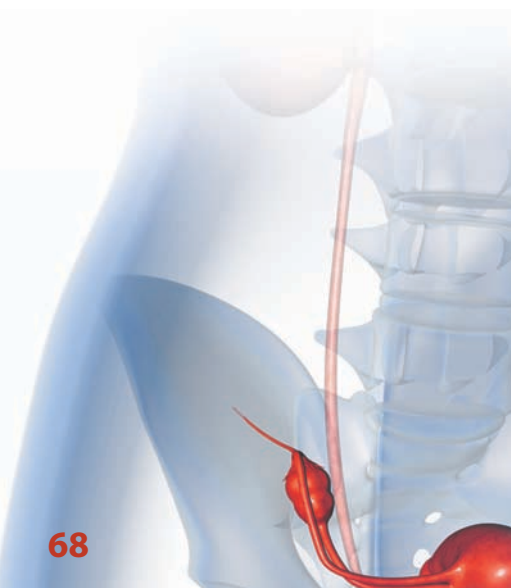
Tel. 08-634 50 00 | www.sanofi.se


JEVTANA®
(cabazitaxel)

*) 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: JEVTANA® 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 JEVTANA® 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: JEVTANA® 60 mg koncentrat och vätska till infusionsvätska, lösning. Datum för senaste översyn av SPC: 13-05-30. ▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Varningar och försiktighet: samt ytterligare information se SPC för JEVTANA®. Vid frågor om våra läkemedel kontakta: infoavd@sanofi.com.



68



14



24



64



58



48

Patientperspektiv

Varför finns det inga leksaker där en förälder dör? **14**
Monika Nyström

Forskningssjuksköterskan – spindeln i nätet: Nya beredningar förändrar arbetet **28**
Sten Erik Jensen

Ovarialcancer

Skillnader i genuttryck kan bli markör **68**
Björn Nodin

Forskning

Strålningsinducerad celldöd skiljer sig åt i olika tumörceller **18**
Theres Lindgren

Nanomedicin styr cytostatika rätt i cellen **58**
Andreas Nyström

Referat

CTOS 2013, Kunskapen ökar om sarkom **34**
Elisabet Lidbrink och Hanjing Xie

De senaste rönen om magcancer från kongress i Verona **42**
Peter Gunvén

Blåscancer

PODXL – ett prognostiskt protein vid cancer i urinblåsan **74**
Karolina Boman

Hjärntumör

RANO-kriterier till hjälp vid bedömning av behandlingseffekt **78**
Elna-Marie Larsson

Intervju

Pionjär på neuroendokrina tumörer går i pension och ger järnet i USA **24**
Sten Erik Jensen

ASH 2013, Nya selektiva terapier **48**
Anders Nystrand

SABCS, Bisfosfonater förbättrar överlevnaden för postmenopausala kvinnor **64**
Theodoros Foukakis

Redaktörens rader **3**

Redaktionsråd **4**

Notiser **8**



Många önskar att de inte sköt upp saker till morgondagen.

En del önskar att de kunde.

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

Avastin® (bevacizumab) är godkänt som kombinationsbehandling i första linjen vid metastaserad kolorektalcancer, icke-småcellig lungcancer, bröstcancer, njurcellscancer och avancerad ovarialcancer.

Avastin® (bevacizumab)

Indikationer: Som första linjens behandling av patienter med metastaserad:

Kolorektalcancer – Avastin i kombination med fluoropyrimidin-baserad kemoterapi.

Bröstcancer – Avastin i kombination med paklitaxel eller capecitabin.

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

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

Ovarialcancer – Avastin i kombination med karboplatin och paklitaxel, även vid recidiv tillsammans med karboplatin och gemcitabin.

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

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

Varningar och försiktighet: GI-perforation, fistlar, sår läkning, hypertension, proteinuri, tromboemboli, neutropeni, hjärtinsufficiens, blödning.

Kontraindikationer: Graviditet.

För mer information: www.fass.se, Roche AB, www.roche.se, tel 08 - 726 12 00

Produktresumé uppdaterad 16 september 2013. (L01XC07, Rx, EF).

AVASTIN®
bevacizumab
Leading angiogenesis inhibition

Hudcancer den cancerform som ökar mest

Under 2012 rapporterades 57 270 fall av elakartad cancer till cancerregistret, det var i nivå med året före. Av dessa fick 45 413 personer en cancerdiagnos för första gången. Bland de olika cancerformerna har malignt melanom och övrig hudcancer den snabbaste ökningstakten.

Den årliga ökningstakten av malignt melanom var 5,7 procent för kvinnor och 5,9 procent för män under 2012. Fördelningen av cancerfallen mellan könen är relativt jämn. Av de som drabbades 2012 var 51 procent män och 49 procent kvinnor. Den genomsnittliga ökningstakten per år de senaste tjugo åren är 2,1 procent för män och 1,6 procent för kvinnor.

Bröstcancer är fortsatt den vanligaste cancerformen bland kvinnor med 30,4 procent av de kvinnliga cancerfallen. Prostatacancer är vanligast bland män med en andel om 30,6 procent. Tjocktarmscancer är den tredje vanligaste cancerformen hos båda könen. Under 2012 utgjorde tjocktarmscancer drygt 7 procent av de inrapporterade fallen till cancerregistret.

Sannolikheten att drabbas av cancer före 75 års ålder är cirka 28 procent för kvinnor och omkring 30 procent för män. (Källa: Socialstyrelsen)

Titthålskirurgi i levern med ny ablationsteknik

En ny metod där man "bränner" cancertumörer med hjälp av mikrovågor, så kallad ablation, gör det möjligt att bota även svåra fall av cancer i levern. Titthålskirurgi och avancerad bildteknik används för att lokalisera tumörerna med bättre precision.

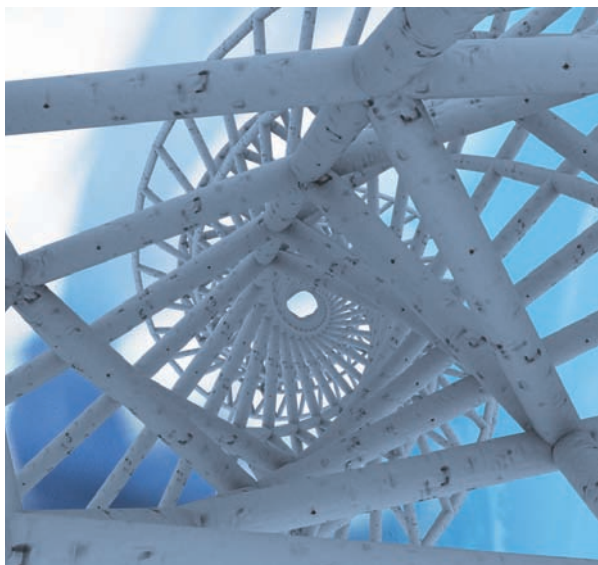
Under lång tid var det endast öppen operation som gällde för patienter med cancer i levern. När cancern var för utbredd, eller när patienter inte klarade en operation, var botande behandling inte möjlig. Lokala behandlingsmetoder (ablation) har funnits i flera år men på grund av icke optimalt fungerande teknologi och dålig precision ansågs sådan behandling inte som botande.

För drygt tre år sedan började man använda en ny typ av ablationsteknik på Danderyds sjukhus där titthålskirurgi och avancerad bildteknik används för att lokalisera tumörerna med bättre precision. Denna metod medför mindre risker och komplikationer och möjlighet att behandla även svåra fall med många spridda tumörer.

– Eftersom den nya tekniken bara tillämpats i tre år kan vi inte säga någonting om överlevnaden på lång sikt, säger ansvarig läkare på Danderyds sjukhus, kirurg Jacob Freedman.

– Den största fördelen med ablation är att vi kan behandla patienter där botande behandling tidigare inte var möjlig, till exempel patienter med många metastaser. Men vi har sett att titthålskirurgin, där vi "bränner" metastaserna med mikrovågsteknik, medför väsentligt lägre risk för komplikationer och kortare vårdtid, en eller två dagar i stället för sju.

– I vissa grupper av patienter har vi observerat förlängd överlevnad jämfört med historiska kontroller, vilket ger en indikation på att vi är på rätt väg. (Källa: Danderyds sjukhus)



Slumpen kan förklara ärftlig sjukdom

En studie från Karolinska institutet och Ludwiginstitutet för cancerforskning visar att slumpen styr om det är genkopian du ärvt från mamma eller pappa som används i dina celler – något som i sin tur kan vara avgörande för risken att drabbas av en ärftlig sjukdom eller inte. Forskningen, som presenteras i tidskriften Science, kan förklara varför sjukdom bara uppkommer hos vissa individer, även om de bär på samma genkopia som friska släktingar.

Vi är alla genetiska blandningar av våra föräldrar, det vill säga varje gen i kroppen finns i två varianter, en kopia nedärvd från mamman och en kopia från pappan. De flesta forskningsstudier som gjorts inom området har pekat på att båda genkopiorna (det vill säga mammans och pappans) används i lika hög grad i cellerna. Men med hjälp av ny teknik har man nu kunnat visa att genaktiviteten är mer dynamisk och oberäknelig än man tidigare trott. Ofta är det bara en enda, slumpmässigt vald, genkopia som är aktiv i varje enskild cell. Vilken genkopia som är aktiv kan dessutom förändras över tid.

– Detta inre dynamiska cellfenomen har inte tidigare beskrivits, eftersom metoderna för att studera geners aktivitet har byggt på att man analyserar hundratals celler i taget. Man får då fram ett genomsnitt där bidragen från faderns och moderns kopia av en viss gen, de så kallade allelerna, blir sammanblandade. Vi har i stället utvecklat en ny metod som gör det möjligt att analysera genernas aktivitet i enskilda celler, säger Rickard Sandberg, som leder forskningen. – Till exempel skulle upptäckten kunna hjälpa till att förklara varför enäggstvillingar inte är helt identiska, trots att de har nästan identisk genuppsättning. Många sjukdomar har hittills varit svåra att förklara eftersom de bara uppkommit i en andel av riskpatienterna eller orsakat symtom av varierande allvarlighetsgrad.

Den inbyggda slumpen i hur föräldrakopiorna används i cellen kan hjälpa till att förklara variationen i symtom och sjukdom hos riskpatienter. Hos den ena individen aktiveras genvarianter som leder till sjukdom, medan den andra individen förblir frisk eftersom tillräckligt av andra genvarianter har aktiverats. (Källa: KI)

Magkänsla: Novartis inom NET

Den första
och enda godkända
somatostatinanalogen
med tumörkontroll.¹



Signifikant förlängd
PFS vid behandling
av avancerad NET
i pankreas.²



Referenser: 1. FASS.se – Sandostatin LAR. 2. FASS.SE Afinitor.

Sandostatin LAR (oktreotid, Rx, F). **Indikation:** 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 2013-10-21. 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 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 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 2013-11-19.



Nyupptäckt signalväg ger hopp om bättre cancerbehandling

Forskare vid Umeå och Uppsala universitet har i en studie upptäckt en ny signalväg som gör cancerceller aggressiva. Fyndet kan leda till förbättrade behandlingsalternativ för avancerad prostatacancer, men även för bröst- och lungcancer.

– Den signalväg som vi nu upptäckt hjälper tumörceller att bli invasiva och ta sig in i omkringliggande vävnader. Vi har också lyckats stoppa signalvägen och på så sätt förhindra tumörcellernas aggressiva beteende, berättar Marene Landström, professor i patologi vid Umeå universitet.

I fokus för studien står tillväxtfaktorn transforming growth factor beta, TGF- β . Aggressiva tumörceller tillverkar en hög mängd av TGF- β . Det är tidigare känt att cancerpatienter som har höga nivåer av TGF- β i blodet löper en högre risk att utveckla dottertumörer som sprider sig i kroppen.

Forskarna har i sitt arbete stimulerat prostatacancer celler med TGF- β . Då aktiveras ett enzym, γ -secretase, som spelar en nyckelroll. Enzymet klipper nämligen av en särskild receptor som är bunden till cellmembranet. Den ena av receptorns avklippta delar skickas sedan in till cellkärnan och där börjar den styra uttrycket av gener som gör det möjligt för cancerceller att invadera omkringliggande vävnader. Intressant nog reglerar den avklippta receptormolekylen också sitt eget genuttryck, vilket tyder på att cancercellerna fortsätter att stimulera denna signalväg.

Genom att göra enzymet verkningslöst har forskarna nu lyckats förhindra tumörcellernas aggressiva beteende både i djurmodeller och i odlade cellkulturer.

– Signalvägen skulle också kunna komma till användning som en framtida biomarkör för att förutsäga prognosen för cancerpatienter och för att välja vilken behandlingsform som är mest lämplig, säger Marene Landström. (Källa: Umeå universitet)

Ny metod kan visa vilka som riskerar återfall i bröstcancer

Patienter som återinsjuknar i bröstcancer har oftast betydligt fler genetiska avvikelser i tumörerna. Genom att kombinera information om tumörens biologiska egenskaper med annan information om patienten är det möjligt att avgöra vilka kvinnor som har högre risk att få nya brösttumörer.

– Bröstcancer är en komplex sjukdom som inte är identisk hos två olika individer. Två patienter som har lika stora brösttumörer kan därför svara olika på samma behandling, säger Toshima Parris, doktorand vid Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet.

Enligt studien har tumörerna hos bröstcancerpatienter med högre risk för återfall dubbelt så många genetiska avvikelser som patienter med mindre elakartade tumörer.

– Genom att kombinera genetiska analyser av tumörprover med den tumörklassificering som sjukvården använder i dag kan vi med större exakthet förutsäga vilka patienter som riskerar återfall, säger Toshima Parris, vars avhandling också visar att förändrad aktivitet för 13 gener är förknippad med sämre utfall av cancerbehandlingen.

– Vi visar att sjukdomsprognosen kan förutses bättre om man inte bara tar hänsyn till de etablerade markörerna utan även av aktiviteten för fyra proteiner som uttrycks av de gener vi identifierat. Dessa proteiner reglerar celltillväxt och inflammatoriska responser och kan därmed spela en viktig roll i tumörutvecklingen.

De forskningsresultat som presenteras i avhandlingen vilar på samarbeten mellan onkologer, patologer, genetiker och molekylärbiologer. (Källa: Sahlgrenska akademien)

Fortsatt starka resultat för Afinitor vid spridd bröstcancer

Vid bröstcancerkongressen i San Antonio, USA, presenterades nya data som bekräftar att behandling med mTOR-hämmaren Afinitor (everolimus) effektivt bromsar sjukdomsutvecklingen hos kvinnor med spridd hormonpositiv bröstcancer.

Bröstcancerexperten Howard A Burris, Nashville, presenterade en analys av progressionsfri överlevnad hos kvinnor som behandlas med Afinitor i kombination med exemestan (anti-hormonell behandling) respektive enbart exemestan. Analysen visar att andelen patienter vars tumörer krymper eller försvinner efter behandling är avsevärt högre bland dem som behandlats med Afinitor, 12,6 procent mot 1,7 procent i den grupp som bara fått exemestan.

Resultaten ligger i linje med den stora BOLERO-2-studien som låg till grund för godkännandet av Afinitor. Där kunde man visa att kvinnor som fick Afinitor och behandling med exemestan levde mer än dubbelt så länge utan tumörtillväxt (7,8 månader), jämfört med de kvinnor som enbart fick exemestan (3,2 månader). Denna överlevnadsfördel har senare visats bli ännu större om läkemedlen ges som första behandling efter att spridningen upptäckts, 11,5 månader jämfört med 4,1 månader. (Källa: Novartis)



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



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.

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. 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. **Biverkningar:** De vanligaste biverkningarna är diarré, hudutslag, håravfall och hand- fotsyndrom (palmar-plantar erytrodyssesti). De viktigaste allvarliga biverkningarna är myokardiell infarkt/ischemi, gastrointestinal perforation, läkemedelsinducerad hepatit, blödning och hypertension/hypertensiv kris. **Varningar:** Nexavar kan orsaka QT-intervallförlängning och ska användas med försiktighet hos patienter som har eller kan utveckla förlängning av QTc. Det finns inga data för användning vid gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh C). **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. **Farmakoterapeutisk grupp:** Cytostatiska/cytotoxiska medel, proteinkinashämmare, ATC-kod: L01XE05. **Datum för senaste översyn av SPC:** Februari 2013. För prisuppgift samt övrig information se www.fass.se **Kontaktuppgifter:** Bayer AB Box 606, 169 26 Solna, tfn 08-580 223 00. L.SE.10.2013.1012



Nya biomarkörer kan ge tidigare upptäckt av äggstockscancer

Äggstockscancer ger diffusa symtom och är i dag svårt att diagnostisera. Eftersom sjukdomen överlag upptäcks sent har tumörerna ofta hunnit sprida sig innan kvinnan får behandling och dödligheten är hög. En kvinna med misstänkt äggstockscancer måste ofta genomgå en bukoperation för att diagnosen ska bli säker. Äggstocken eller cystan opereras då ut och undersöks sedan med mikroskop.

En mycket stor andel av de tumörer som upptäcks på äggstockarna visar sig då vara godartade. En avhandling vid Sahlgrenska akademien, Göteborgsuniversitet, visar att vätska från äggstockscystor innehåller mängder av potentiella tidiga biomarkörer, det vill säga ämnen som kan mätas i blodprov eller på annat sätt, och återspegla cancer i äggstockarna.

– Vi visar att de markörerna finns i cystvätskan i ett tidigare stadium av äggstockscancer. Det finns ett blodtest för en markör, CA125, som i dag ofta används vid misstankar om äggstockscancer, men det testet fungerar inte i tidig sjukdom, säger doktoranden Björg Kristjansdóttir.

Avhandlingen stödjer tesen att äggstockscancer i själva verket är flera helt skilda sjukdomar.

– Olika sjukdomar inom samlingsnamnet äggstockscancer kan yttra sig på olika sätt och den behandling som fungerar väl för en patient behöver inte vara den bästa för en annan, säger Björg Kristjansdóttir, som menar att olika biomarkörer skulle kunna användas för att skilja cancersjukdomarna i äggstockar från varandra tidigt i sjukdomsutvecklingen.

– Biomarkörer kan också vara till stor hjälp innan en kvinna med misstänkt äggstockscancer behöver genomgå en bukoperation för att avgöra om tumören är elakartad eller inte.

Avhandlingen utvärderar två redan kända biomarkörer, CA125 och HE4.

– Dessa markörer var representativa i de snabbväxande tumörer som kallas typ 2, men sämre för typ 1, som växer långsammare. HE4 kompletterade CA125, särskilt för kvinnor som ännu inte gått in i klimakteriet, säger Björg Kristjansdóttir.

I Västsverige pågår fortsatt arbete med att utvärdera markörerna CA125 och HE4. Ett nytt test för tidig diagnostisering av äggstockscancer utvärderas nu på Sahlgrenska universitetssjukhuset. Testet har utvecklats i USA och liknar ett gynecologiskt cellprov.

– Vår hypotes är att finns det tillräcklig mängd av genetiska spårämnen i slidsekret för att fånga upp äggstockscancer och livmodercancer tidigt. (Källa: Sahlgrenska akademien)



Revlimid minskar risken för död hos nydiagnostiserade myelompatienter

Nya resultat från Celgenes fas III-studie, FIRST, visar att risken för progression eller död kan minska med 28 procent hos nydiagnostiserade patienter med myelom, när de behandlas med Revlimid (lenalidomid) plus dexametason i stället för standardbehandling. Resultaten presenterades vid American Society of American Hematology's årliga konferens och kommer att ligga till grund för en ansökan om godkännande av Revlimid som första linjens behandling för nydiagnostiserade patienter med myelom som är olämpliga för en stamcellstransplantation. (Källa: Celgene)

Mistelpreparat för cancerpatienter godkänt av Läkemedelsverket

Mistelpreparatet Iscador är nu godkänt av Läkemedelsverket som växtbaserat läkemedel för individualiserad palliativ cancervård, som stöd (adjuvans) till gängse terapi. Iscador används i dag främst inom den antroposofiska medicinen för att förbättra cancerpatienters livskvalitet före, under och efter cellgifts- och strålbehandlingar. Mistelpreparat har bland annat konstaterats ha positiv effekt på allmäntillstånd och immunförsvar.

Iscador uppfyller också Läkemedelsverkets krav på kvalitet och säkerhet. Godkännandet av läkemedlet baseras på data från publicerade vetenskapliga studier av mistelpreparat. I flera europeiska länder har mistelpreparat använts utbrett under lång tid och är i dag den mest använda komplementära metoden i behandling av cancerpatienter i tyskspråkiga länder.

Läkemedelsverket uttrycker uppfattningen att mistelpreparat bör vara tillgängliga även för svenska cancerpatienter.

– Vi hoppas nu att fler svenska läkare även utanför den antroposofiska vården känner sig trygga med att förskriva mistelpreparatet och att fler cancerpatienter i Sverige på så sätt får tillgång till ytterligare en möjlighet till högre livskvalitet, säger Ursula Flatters, läkare och styrelseledamot vid Vidarkliniken.

Iscador är ett extrakt av mistel som innehåller ett flertal olika substanser som tillsammans anses stå för verkan. Läkemedlet finns i olika koncentrationer och tas i flera steg genom subkutan injektion. (Källa: Vidarkliniken)



Nu kan du lätta
patienternas börda
på ett helt nytt sätt.

Den första godkända JAK1/JAK2-hämmaren vid myelofibros

Myelofibros är en svårt handikappande sjukdom där splenomegali och en rad andra symtom försämrar patientens livskvalitet till en nivå som motsvarar den vid AML. Men nu kan du med hjälp av Jakavi lätta sjukdomsbördan för den här utsatta gruppen. 97 % av de behandlade patienterna uppnådde en snabb och bestående reduktion av sin mjältvolym, i tillägg till en signifikant förbättring av övriga symtom^{1, 2} – vilket ökade livskvaliteten. Jakavi tolereras också väl och har en hanterbar säkerhetsprofil.¹⁻³ Lätta bördan nu.

 **JAKAVI**TM
ruxolitinib

Jakavi (ruxolitinibfosfat) **Indikation:** Jakavi är avsett för behandling av sjukdomsrelaterad splenomegali eller symtom hos vuxna patienter med primär myelofibros (även kallat kronisk idiopatisk myelofibros), post-polycythaemia vera-myelofibros eller post-essentiell trombocytemi-myelofibros. **Dosering:** Rekommenderad startdos av Jakavi är 15 mg två gånger dagligen för patienter med ett trombocyttal på 100 till 200 (x 10⁹/l) och 20 mg två gånger dagligen för patienter med ett trombocyttal >200. Det finns begränsad mängd information som kan utgöra grund för rekommendation om startdos för patienter med trombocyttal mellan 50 och <100. Den högsta rekommenderade startdosen till dessa patienter är 5 mg två gånger dagligen och dosen bör titreras med försiktighet. **Kontraindikation:** Graviditet och amning. **Varningar och försiktighet:** Behandling med Jakavi kan orsaka hematologiska biverkningar, däribland trombocytopeni, anemi och neutropeni. En fullständig blodkroppsräkning, inklusive differentialräkning av vita blodkroppar, måste göras innan behandling med Jakavi påbörjas. Behandlingen ska avbrytas vid trombocyttal under 50 eller absoluta neutrofilital under 0,5. **Förpackning:** Burk om 60 tabletter i styrkorna 5, 15, och 20 mg. För pris, se www.fass.se. Produktresumén godkänd 2013-10-08. R, EF. ATC-kod L01XE18. För fullständig information se www.fass.se.

Referenser: 1. Harrison C et al. N Engl J Med. 2012;366(9):787-798. 2. Verstovsek S et al. N Engl J Med. 2012;366(9):799-807. 3. www.fass.se

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning då det rör sig om en ny typ av läkemedel.

*Varför finns det
inga leksaker där
en förälder dörr?*



Småbarnsmamman Monika Nyström förlorade sin man, deras två små barn sin far, när han gick bort i Ewings sarkom 2009. Hur hanterade familjen sina känslor när den ena var döende och till och med barnen anade hur det skulle gå? Här skriver hon om det hon allra helst önskade sig från den omgivande personalen: Medmänsklighet och närvaro.

Jag får ofta frågan vilket stöd jag hade önskat att vi närstående hade fått under min mans sjukdomstid. Hade vi önskat samtal med kuratorer eller psykologer? Hade det varit bra med avlastning och att jag hade fått hjälp att ta hand om barnen? Hade det varit bra om vi hade fått en egen anhörig-kontaktsjuksköterska att ringa till om vi behövde svar på våra frågor?

Jag vill ge en bild av hur det var att som ung småbarnsmamma stå där och se på när den jag trott att jag skulle få leva tillsammans med för alltid, kämpar för sitt liv. Hur det var för våra barn att stå bredvid och se den största tryggheten i livet sakta förändras och bli allt sjukare. Hur det var att bibehålla en vardag, parera rädslan och hålla kvar vid hoppet. För om du som arbetar med cancerpatienter och möter hela familjer i kris kan få en insikt i hur det känns, då tror jag att du kommer att kunna se dem och möta dem på ett mer öppet sätt. Så är min förhoppning.

Min man blev 34 år. Hösten 2007 fick han ont i ryggen och snart visade det sig vara en elakartad och aggressiv form av cancer, ett Ewings sarkom. Tumörer satt inuti hans ryggrad och han opererades för första gången en vecka före jul det året. I dag minns jag endast små ögonblick från den tiden. Jag tror att jag levde som i chock.

Vår dotter skulle fylla tre år strax efter den julen och vår son var då fyra och ett halvt. Jag minns att vår dotter fick en docka i julklapp och att vår son fick ett råttfällespel. Vi satt på deras pappas sängkant, på neurokirurgens operationsavdelning, hela julaftonen. Vi öppnade julklappar, spelade spel och struntade i Kalle Anka.

Jag undrar än i dag om vi störde sköterskorna eller de andra på avdelningen. Jag var orolig för det. Får man ha med sig barn en hel dag på en avdelning med nyopererade patienter så där? Jag försökte lära barnen att prata stillsamt, att sprita sina händer, nästan hela tiden, och att inte springa i korridoren. Jag önskar bara så innerligt att någon ur sjukvårdspersonalen hade visat oss att det var ok att vi var där.

Att patienten mår bättre av att få vara med sin familj och att barnen mår bättre av att få fira jul med sin pappa, även om han precis har opererats och inte får sitta upp.

”Med endast ett par plasthandskar kan man leka både läkare och kirurg.”

HELANDE ATT LEVA I NUET

Så startade vår cancerresa. Vi lärde oss nya termer och ord som vi helst inte ville veta något om. Vi försökte förstå behandlingsplanen och hittade till slut ett sätt att leva i nuet. Tack vare barnen kunde vi ta varje ny dag som den kom.

”Nu blev jag sugen på att dricka varm choklad i skogen!” sa ett av barnen, och då packade vi termos och sittunderlag.

Ännu en hel familj, på varsin stubbe i vår skog, med chokladmustascher och kanelbullar. Att jag samtidigt, inom mig, slogs mot ångest och skräck det syntes nog i mina ögon. Men jag gjorde allt som stod i min makt för att ge barnen och deras pappa värdefulla ögonblick av barndomslycka. Minnen som skulle kunna räcka för ett helt liv.

Att vara närstående till en cancerpatient är svårt, oavsett om man är 5, 35 eller 85 år. Som anhörig känner man sig nästan alltid i vägen. Sällan välkommen, sällan att man har en självklar plats vid sin närståendes sida.

Jag minns en gång då min man fick sin strålningsbehandling. Jag hade, som så ofta jag kunde, följt med honom till Karolinska, och satt utanför strålningsavdelningen och väntade. Hans tillstånd hade försämrats. Jag sov hos honom på



Rättfällan på julafton. Foto: Mia Lewell

”Den läskigaste mardrömmen kan man lära sig att bearbeta om man får känna sig delaktig och vara närvarande.”

nätterna, men sov bara i max fyra timmar per natt. Nu satt jag där på en stol, och kände mig trött och rädd. Då kom en strålningssköterska fram till mig. Hon la handen på min axel, såg mig i ögonen och sa:

”Men hur mår du?”

Jag var så ovan att få den frågan så jag förstod inte vad hon menade. Ingen hade frågat mig det förut. Inte ens jag själv.

I dag är det för mig obegripligt att ingen annan frågade mig eller barnen om det. Det var ju vi tre som skulle fortsätta leva.

Min man stod alldeles särskilt nära vår son. De hade ett språk sinsemellan som jag aldrig kom att förstå. Jag kunde se hur svårt vår son hade det då hans pappa vistades lång tid på sjukhus. Så jag bad personalen på Radiumhemmet om att han skulle få sova över hos sin pappa. Det fanns ju en extrasäng

på hans sjuksal. Till slut gick det att ordna. Vid ett par olika tillfällen sov han där vid sin pappas sida.

På kvällen satt de uppkrupna i pappas säng och såg på Star Wars-filmer och åt lakrits. Upplevde nuet tillsammans. Bredde kvällsmackor, testade sängens höj- och sänkfunktioner och lekte. Jag vet att de där kvällarna ännu är starka minnen i min son. Det gav honom möjlighet att få känna delaktighet under sin pappas sjukdomstid och de två kunde ta tillvara på de få kvällar de hade kvar tillsammans.

Men, varför fick vi tjata oss till den möjligheten? Varför är det inte redan en rutin på alla avdelningar inom cancervård att anhöriga kan få stanna över natten?

BARN LEKER FÖR ATT FÖRSTÅ

Jag är så glad över att både jag och min man visste vad våra barn behövde. Att vi hade fokus på att se till deras bästa. Vi hade alltid med oss en väska full med doktorsleksaker så att barnen kunde leka sjukhus. Om en läkare eller en sköterska hade stannat upp och sett vad de gjorde med sina lekar hade de kanske kunnat förstå lekens läkande betydelse.

Med endast ett par plasthandskar kan man leka både läkare och kirurg. Man kan i leken operera bort tumörer och ge strålning, man kan ge spruta, lyssna på hjärtat och vara förlamad. Man kan försöka förstå det obegripliga och man kan lära sig att sätta ord på hur det känns. Men varför finns det inga leksaker på en avdelning där vuxna patienter vårdas?

Ett annat viktigt ögonblick jag minns från tiden på Radiumhemmet var en kväll under den allra sista cellgiftsperioden. Jag hade läst i läkarnas ögon att det var kört, att denna behandlingsomgång var det allra sista de kunde göra för min man. Han hade förlorat förmågan att använda sina ben och hade tilldelats en rullstol.

Jag körde runt honom i sjukhusparken, tog honom till Hagaparken och vi försökte se våren anlända, mitt i vårt mörker. Jag gjorde allt för att hitta små ljusglimtar i vår vardag. Jag tog med nya filmer som vi inte hunnit se, köpte hans favoritgodis och tog ibland med mig egen mat till oss hemifrån.

Den här kvällen hade jag bett en sköterska om att få ta med mat åt oss och en liten flaska vin. Det fick jag gärna göra och när jag kom till avdelningen med mat och vin visade hon ut oss på balkongen. ”Reserverat” stod det på en liten handskriven papperslapp på ett av borden på den stora balkongen. Bordet var omsorgsfullt dukat med tygduk och enkla IKEA-vinglas. Vårsolen värmde upp den gråa fasaden och där i lä kändes det lika varmt som en sommardag. Det var en kväll i maj 2009 och både jag och min man anade att han inte skulle få överleva den sommaren.

Jag minns inte den sköterskans namn men hon var en av de få som vi mötte under sjukdomstiden som verkligen såg oss. Hon gav oss det där lilla extra. Det där som varken kostar pengar eller dyrbar tid. Den handskrivna lappen, de avdammade vinglasen och det faktum att hon bad övriga personer på avdelningen att låta oss få en stund i fred på balkongen – det betydde mer än alla cellgifter och strålningsbehandlingar i världen. Åtminstone då i stunden.

Och för oss fanns inget annat än stunden i nuet, för någon framtid vågade vi inte längre tänka på. Att få skåla i ett glas vin ute i vår luften fick oss, åtminstone för ett par minuter, att

känna oss lite mer som vanligt igen. Lite mer levande. Ännu hoppfulla.

Att stå invid den man älskar, den som alltid varit den starkaste, den som fungerat som en trygg klippa när allting stormar, och tvingas inse att snart är allting slut – det finns ingen smärta som är större. Att maktlös stå bredvid och bara se på när kroppen går sönder. Att som liten fyraårig flicka se sin pappa förändras, och att se henne försöka förstå varför. Att se i sin sons blick hans undran över hur han ska kunna fortsätta att leva utan sin pappa

MEDMÄNSKLIGHET

För att återgå till frågorna jag ställde i min inledning så är svaret spontant nej. Att få psykologsamtal, avlastning och egen sköterska är inte det primära. Sådant är säkert också bra och viktigt, men jag vill här lyfta vikten av att se det stora i det lilla. En medmänsklighet. För det mest outhärdliga kan bli lite mer uthärdligt om man har någon som håller om en.

LÄS MER

Monika har skrivit boken "Leva Älska Le – min resa genom sorgen" som beskriver hur hon som småbarnsmamma hanterade sin mans sjukdomstid och död och sin egen sorg ihop med barnen. Mer info om den finns på www.monikas.info

Den läskigaste mardrömmen kan man lära sig att bearbeta om man får känna sig delaktig och om man får vara närvarande, oavsett vilken ålder man är i. Den svåraste stunden klarar man av att uppleva, särskilt om man har en hand att hålla i. Den värsta smärtan går att stå ut med om man får känna att man inte är ensam.

MONIKA NYSTRÖM



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



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

SANOFI ONCOLOGY

* 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



STRÅLNINGSINDUCERAD

skiljer sig åt i olika

TUMÖRCELLER

Strålbehandlade cancerceller kan dö på flera olika sätt, genom olika aktiveringsvägar. En avgörande faktor för vilken celldöd som sker är proteinet p53. Medicine doktor **Theres Lindgren**, Institutionen för klinisk mikrobiologi, Umeå universitet, har i sin avhandling visat vilka skilda effekter strålning kan ha i tumör-celler av olika p53-status. Kunskap om de olika dödsmekanismerna kan utnyttjas för att i framtiden skraddarsy behandling vid olika cancersjukdomar. Här presenterar hon sin avhandling.

Strålbehandling används för att bota eller lindra symtomen av cancer. Strålbehandlingen utgörs av joniserande strålning vars syfte är att skada DNA i cellerna vilket leder till att de dör. Tumör-celler är känsligare för strålning än normala celler eftersom de delar sig i snabbare takt och ofta saknar förmågan att reparera de skador som uppstår.

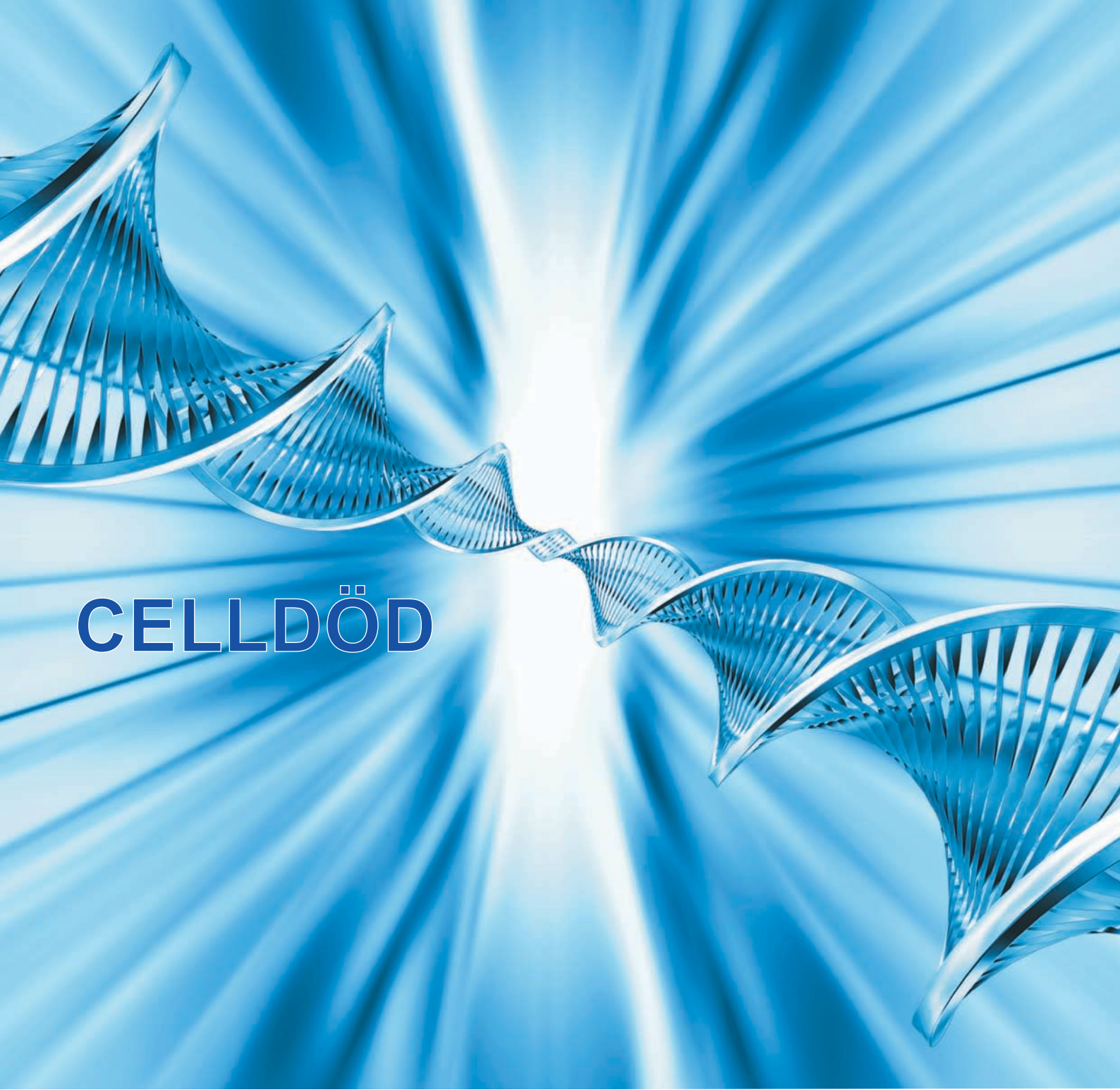
Radioimmunterapi är relativt nytt som behandlingsform. Den är hittills endast godkänd för behandling av follikulärt lymfom. Framsteg har gjorts

inom detta forskningsområde, men solida tumörer har visat sig vara svårbehandlade. Lämpliga tumörantigener och tillräckliga stråldoser är några av de problem som behöver lösas. Solida tumör-celler är i regel även mindre känsliga för strålning jämfört med myeloiska och lymfom-celler och en majoritet av forskningen på celldödsmekanismerna vid radioimmunterapi har hittills gjorts på myeloiska och lymfom-celler.

För att kunna göra framsteg inom behandlingen av solida tumörer med radioimmunterapi, behöver man kartlägga

vilka mekanismer som aktiveras i dessa celler vid strålning och hur de skiljer sig åt från mekanismerna hos myeloiska och lymfom-celler.

Genom att utreda de molekylära och transkriptionella mekanismerna bakom strålningsinducerad celldöd kan man identifiera viktiga regulatoriska proteiner i de strålningsinducerade celldöds-mekanismerna. Specifika hämmare riktade mot dessa proteiner kan med ökad kunskap strategiskt användas i kombination med strålning och potentiellt leda till förbättrade behandlingseffekter.



CELLDÖD

FLERA FORMER AV CELLDÖD

Vid extern strålbehandling använder man sig ofta av relativt höga doser av strålning under ett kortare tidsintervall. Dessa celler dör ofta en nekrosliknande död. Med radioimmunterapi kan man behandla patienterna med lägre doser under en längre tid och strålningen kan riktas specifikt till tumören, vilket minskar risken för bieffekter. Dessa celler dör i andra former av celldöd, apoptos, senescens eller mitotisk katastrof.

Apoptos är synonymt med programmerad celldöd, och den sker i respons

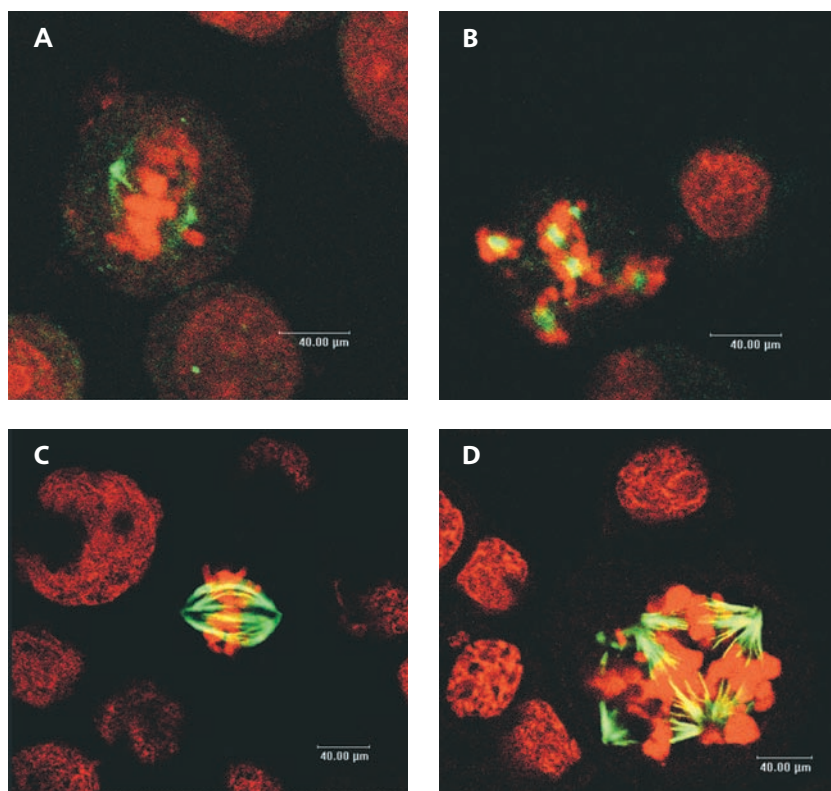
till olika stimuli som till exempel DNA-skada. En apoptotisk cell känns igen på sitt utseende med fragmenterat DNA, nedbrutet cytoskelett och apoptotiska kroppar. Cellen avlägsnas av omgivande celler utan att orsaka inflammation, till skillnad från nekrotiska celler som tömmer ut sitt innehåll i närmiljön och orsakar inflammation.

Senescens är associerat med åldrande, eftersom denna form av celldöd induceras när cellerna inte längre kan dela sig (på grund av nedbrytning av telomerer). Senescens kan även orsakas av DNA-

skador, och är en vanlig form av celldöd hos solida tumörceller med funktionell p53-signalering.

Bestrålade solida tumörceller som saknar p53-signalering, antingen på grund av mutationer eller på grund av virusinducerad inaktivering, dör oftast i en helt annan celldöd, kallad mitotisk katastrof. En delande cell går igenom en cellcykel med flera olika kontroller för att försäkra sig om att DNA kopieras korrekt och att det finns rätt antal kromosomer. Vid flera ställen i cellcykeln finns det kontrollstationer som förhin-

NORMALA CELLER OCH CELLER I MITOTISK KATASTROF



Figur 1. Normal mitotisk cell med två centrosomer (A), cell i mitotisk katastrof med multipla centrosomer (B), normal mitotisk cell med två mitotiska spindlar (C), och cell i mitotisk katastrof med multipla mitotiska spindlar (D).

drar skadade celler från att fortsätta till nästa del av cellcykeln. För att en normal cell ska kunna omvandlas till en tumör-cell, behöver den sätta dessa kontrollstationer ur spel, så att cellen kan dela sig okontrollerbart.

En av de absolut vanligaste mutationerna hos en tumör är p53, som är en av de viktigaste reglerarna av dessa kontroller. Avsaknad av p53 leder till att en cell som erhållit skador på DNA inte klarar av att upprätthålla cellcykeln länge nog för att reparera DNA. Inte heller apoptos induceras, eftersom p53 även är en viktig medlem av den signalvägen. Detta leder till att cellen kommer att gå i mitos med skador i sitt DNA.

Celler i mitotisk katastrof har ett väldigt typiskt utseende med stora mängder DNA, mikrokärnor (kromosomres-ter), multipla centrosomer och multipolära mitotiska spindlar (figur 1). En del celler dör i mitosen medan andra försöker dela sig och kan överleva i flera generationer till, dock med skador på DNA.

P53S ROLL I CELLDÖDSINDUKTION

P53 är en av de viktigaste medlemmarna i de signalvägar som aktiveras vid DNA-skador. När p53 aktiveras induceras andra gener som leder till cellcykelarrest, reparation av DNA, apoptos eller senescens. Celldöd induceras om DNA-skadorna är för omfattande. Senescens induceras främst i epiteliala celler som ett skydd mot malign transformation.

För att en cell ska kunna upprätthålla ett fungerande skydd mot DNA-skador krävs funktionellt p53. Men cellen behöver inte p53 för att överleva. Vid avsaknad av funktionellt p53 tappar cellen förmågan att stanna cellcykeln i G1/S, men kan fortfarande stanna i G2/M. Den klarar dock inte av att upprätthålla detta stopp, utan går in i mitos för tidigt. Detta leder i sin tur till skador i DNA och mutationer vilket kan orsaka maligna celler. Över hälften av alla solida tumörer har någon form av mutation i just p53-genen.

Vår forskargrupp har tidigare studerat cellinjen HeLa Hep2 (en solid tumör-

cellslinje infekterad med HPV som slår ut funktionen av p53) och sett vid både radioterapi- (RT) och radioimmun-terapistudier, att cellernas morfologi avviker från klassisk apoptos (stora celler med stora mängder DNA, i stället för små celler med lite DNA¹¹⁻¹³). Detta ledde till studier av mekanismerna bakom den avvikande cellmorfologin, som är typisk för mitotisk katastrof.

Vi utökade studien med cellinjerna HCT116 p53(+/+) och HCT116 p53(-/-) som är identiska så när som på att den senare saknar p53-genen i båda allelerna. Detta skulle ge ökad förståelse för p53:s roll vid mitotisk katastrof och även visa mekanismerna bakom senescens, en annan vanlig celldödsmekanism i strålade solida tumör-celler. Även cellinjen MOLT-4 inkluderades i studien för att kunna jämföra våra resultat med en cellinje som genomgår klassisk apoptos och är mer känslig för strålning. De huvudsakliga fynden i studien kan ses i tabell 1.

MITOTISK KATASTROF UTAN P53

Vi såg att cellinjerna som saknar p53 inducerar en G2-arrest efter strålning. Denna arrest är övergående och cellerna fortsätter in i mitos. Detta ledde till att DNA-skador kvarstod och till en ökad frekvens av anafasbryggor. Dessutom skedde en centrosomamplifiering i dessa celler vilket gav upphov till multipolära mitotiska spindlar och en efterföljande icke fungerande cytokines. Detta gav i sin tur celler med multipla kärnor eller mikrokärnor. En ökad frekvens av tetraploida och polyploida celler kunde också ses i dessa celler.

En förändrad expression av gener som kunde kopplas till flera av dessa för mitotisk katastrof specifika karaktäristika observerades också. Flera gener som är associerade med reglering av centrosomer och deras amplifiering, med kontrollen av cellens progression från G2-till M-fasen av cellcykeln, och som är involverade i kontrollen av en rätt utförd mitos (SAC; spindle assembly checkpoint) hade en ändrad genexpression som korrelerade väl i tid med de ovan nämnda fenotyperna.

Kaspaser som är viktiga för apoptos visade sig vara aktiva i tumör-cellinjen HeLa Hep2, vilket indikerar att mitotisk katastrof kan leda till fördröjd apoptos. Men en del celler lyckas smita un-

SKILLNADER MELLAN DE STUDERADE CELLINJERNA

MITOTISK KATASTROF	SENESCENS	APOPTOS
tumörceller som saknar p53: HeLa Hep2, HCT116 p53 -/-	tumörceller med p53: HCT116 p53 +/-	lymfoida celler med p53: MOLT-4
stora celler, multi-, mikrokärnor	stora, platta celler	krympta celler, kondenserat DNA
övergående G2-arrest	G1- och G2-arrest	G1- och G2-arrest
checkpoint-adaptation	bibehållen arrest	
anafasbryggor		
centrosomamplifiering		
multipolära spindlar		
polyploida celler	få polyploida celler	få polyploida celler
	SA- -gal-aktivitet	
minskad repression av mitotiska-, centrosom- och SAC-kopplade gener	kraftig repression av mitotiska-, centrosom- och SAC-kopplade gener	
	SASP-genexpression	
		uppreglering av apoptoskopplade gener
kaspas 3-, kaspas 8-, kaspas 9-aktivitet		kaspas 3-, kaspas 6, kaspas 9-aktivitet
kaspas 2-aktivitet		
födröjd apoptos	födröjd apoptos	klassisk apoptos

Tabell 1. Tabellen visar de huvudsakliga fynden i de olika studierna. Strålning inducerar olika mekanismer i celler av olika p53-status. Solida tumörceller utan funktionellt p53 inducerar mitotisk katastrof efter strålning. Detta som ett resultat av en misslyckad G2-arrest, centrosomamplifiering, DNA-skador och multipolära celldelningar. Solida tumörceller med funktionellt p53 inducerar en förlängd G1- och G2-arrest som sedan övergår i permanent arrest, det vill säga senescens. Dessa celler börjar även uttrycka flera gener kopplade till SASP. Lymfoida celler med funktionellt p53 inducerar också G1- och G2-arrest efter strålning. Dessa celler dör dock en snabb klassisk celldöd – apoptos. Resultatet av strålbehandling beror på celltyp och p53-status.

”Det är viktigt att identifiera de reglerande mekanismerna för att kunna förbättra radioimmunterapi av solida tumörer.”

dan från apoptosinduktionen och fortsätter en ny runda i cellcykeln. Detta kunde observeras som en växande population viabla celler med ökad mängd DNA (tetraploida celler). Detta kan förklaras av avsaknaden av p53-signalering, vilket krävs för underhållandet av arresten.

Fenomenet med prematur mitos kallas checkpoint-adaption. I en normal cell aktiverar p53 flertalet gener, däribland p21. p21 har en viktig roll i kontrollen av cellcykeln genom att hämma aktiviteten av ett proteinkomplex bestående av Cdk1/CyclinB. Detta proteinkomplex i aktiv form inducerar mitos.

Celler som saknar p53 klarar inte av att hämma Cdk1/Cyclin B-komplexet tillräckligt länge för att reparera DNA-skadorna. Som en följd av det går cellen in i mitos med oreparerade skador. Detta förklarar de DNA-skador vi såg i HeLa Hep2 och HCT116 p53(-/-)-celler, och varför mitotisk katastrof är den vanligaste formen av celldöd i celler med icke-funktionellt p53. Att G2-arresten och mitotisk celldöd är en lovande klinisk måltavla stärks av det faktum att flera kliniska prövningar med hämmare mot checkpoint-regulatorer pågår i detta nu.

Genom att hämma G2-arresten reducerar man reparationstiden av DNA, vilket ökar antalet celler som skulle drabbas av mitotisk katastrof och celldöd. Genom att kombinera strålning med dessa checkpoint-hämmare har man möjligheten att öka effekten av strålningen.

Andra intressanta hämmare riktar in sig på regleringen av centrosomantalet och celldelningen. Eftersom strålning inducerar centrosomamplifiering, skulle effekten av strålningen kunna förstärkas i kombination med dessa hämmare. Ett viktigt protein i den klassen heter Plk1, och hämmare som BI2536, GSK461364, ON-01910 och HMN-214 visar lovande resultat.

STUDERADE P53 I TUMÖRCELL

Bestrålade solida tumörceller med funktionellt p53 inducerar ofta senescens. Genom att studera en solid tumörcellinje med funktionellt p53 och jämföra resultaten med våra tidigare fynd hoppades vi kunna bredda våra kunskaper om p53:s roll, vad som är typiskt för mitotisk katastrof, och slutligen vad som sker

i celler som inducerar prematur senescens efter strålning.

HCT116 p53(+/-)-celler, som har funktionellt p53, kunde inducera både G1- och G2-arrest och genexpressionen visade att många gener som styr övergången till mitos var nedreglerade och förhindrade detta, till skillnad från HeLa Hep2 och HCT116 p53(-/-), där dessa nivåer var högre.

Dessa arrester övergick till senescens tre dagar efter strålning och många gener kopplade till senescens visade ett ökat uttryck. Vi såg ingen markant ökning av centrosomer eller polyploida celler vilket skiljde sig från HeLa Hep2 och HCT116 p53(-/-). Detta tyder på att senescens skiljer sig markant åt från mitotisk katastrof och att p53 är viktig för induktionen av denna form av celldöd.

Polyploida celler, det vill säga celler med onormala mängder DNA, som uttrycker senescensmarkören SA- β -gal har visat sig kunna undkomma senescens och påbörja en ny cellcykel. Det gör denna population av celler intressant för fortsatta studier, eftersom de skulle kunna orsaka återfall hos cancerpatienter.

Vi såg även att senescenta HCT116 p53(+/-)-celler hade ett ökat uttryck av kemokiner, tillväxtfaktorer, proteaser och extracellulära matrixkomponenter. Dessa faktorer har observerats i vissa senescenta cellpopulationer och kallas "senescence associated secretory phenotype" eller SASP. Som namnet avslöjar utsöndras många av dessa faktorer ur cellen och orsaken till detta är under debatt.

Man vet att de påverkar den direkta omgivningen runt tumörcellen och de första teorierna var att de hade förmågan att skydda omgivande celler från malignitet. Att SASP skulle främja avlägsnandet av senescenta celler genom att aktivera immunförsvaret är en annan teori. Men på senare tid har det visat sig att SASP-faktorerna även har förmågan att öka proliferationen i närliggande celler, vilket skulle kunna leda till malign transformation hos dessa celler, snarare än att skydda dem.

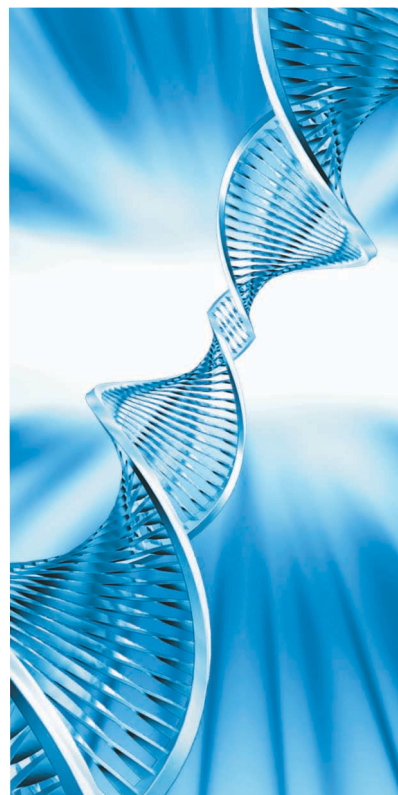
Detta är också ett intressant område där mer forskning behövs, eftersom cancer är en vanlig sjukdom i den äldre populationen, och dessa personer har redan en större mängd naturligt förekommande senescenta celler. Det spekuleras i att dessa senescenta celler skulle kunna bidra till cancerprogression, men även återfall i behandlade patienter. Man har redan sett att senescenta celler bidrar till åldersrelaterade sjukdomar, och att avlägsnandet av dessa skjuter upp sjukdomsförloppet⁴⁻⁶.

JÄMFÖRELSE AV STRÅLNINGS-EFFEKTER

För att kunna jämföra strålningseffekterna vid senescens och mitotisk katastrof med klassisk apoptos studerade vi leukemicellinjen MOLT-4. Vi såg att MOLT-4, precis som HCT116 p53(+/-) inducerar både G1- och G2-arrest. Denna arrest resulterade dock i ökad expression av gener viktiga för cellcykelarrest och apoptosinduktion och vi såg även en ökad aktivitet av kaspaser.

Morfologiska studier visade att strålade MOLT-4-celler ofta var små och hade kondenserat DNA, vilket är typiska kännetecken för apoptos. Strålning av MOLT-4-celler ledde till aktivering av klassisk apoptos och tidsförloppet var mycket snabbare jämfört med de övriga cellinjerna.

Våra studier visar på komplexiteten bakom strålningsinducerad celldöd och att det är viktigt att identifiera de reglerande mekanismerna för att kunna förbättra radioimmunterapi av solida tumörer. Vi visar även på vikten av p53 vad gäller tumörens respons av strålbehandling. Genom att identifiera viktiga proteiner för mitotisk katastrof, senescens och apoptos kan man utveckla hämmare mot dessa och använda i kombination med radioterapi och radioimmunterapi för att förbättra behandlingseffekten.



REFERENSER

1. Eriksson, D., et al., Cell cycle disturbances and mitotic catastrophes in HeLa Hep2 cells following 2.5 to 10 Gy of ionizing radiation. *Clin Cancer Res*, 2007. 13(18 Pt 2): p. 5501s-5508s.
2. Eriksson, D., et al., Combined low dose radio- and radioimmunotherapy of experimental HeLa Hep 2 tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2003. 30(6): p. 895-906.
3. Eriksson, D., et al., Iodine-131 induces mitotic catastrophes and activates apoptotic pathways in HeLa Hep2 cells. *Cancer Biother Radiopharm*, 2008. 23(5): p. 541-9.
4. Burton, D.G., et al., Microarray analysis of senescent vascular smooth muscle cells: A link to atherosclerosis and vascular calcification. *Exp Gerontol*, 2009. 44(10): p. 659-65.
5. Baker, D.J., et al., Clearance of p16Ink4a-positive senescent cells delays ageing-associated disorders. *Nature*, 2011. 479(7372): p. 232-6.
6. Jeyapalan, J.C., et al., Accumulation of senescent cells in mitotic tissue of aging primates. *Mech Ageing Dev*, 2007. 128(1): p. 36-44.

THERES LINDGREN, MEDICINE DOKTOR, INSTITUTIONEN FÖR KLINISK, UMEÅ UNIVERSITET
THERES.LINDGREN@CLIMI.UMU.SE



Ny, unik behandlingsregim
vid HER2-positiv bröstcancer!

MÅLSTYRD BIOLOGISK EFFEKT SELEKTIV CYTOSTATIKA- BEHANDLING^{1, 2}

Kadcyla (trastuzumab emtansin) är det första antikropp-läkemedelskonjugatet för andra linjens behandling av metastaserad HER2-positiv bröstcancer¹. Med sin unika verkningsmekanism direkt målstyrd till HER2-positiva tumörer förlänger Kadcyla medianöverlevnaden med 5,8 månader jämfört med lapatinib och Xeloda. Biverkningarna blir dessutom färre när cytostatikumet frisätts direkt i cancercellerna.²

Om målet med behandlingen är förlängd överlevnad i kombination med mindre systemisk påverkan är Kadcyla vägen dit². Utan kompromisser.



Referenser:

1. Kadcyla produktresumé 2013-11-15.

2. Verma S et al; EMILIA Study Group. [published correction appears in: N Engl J Med 2013;368:2442] N Engl J Med 2012;367:1783–91 (including Supplementary Appendix).

Kadcyla® (trastuzumab emtansin), L01XC14, 100 mg och 160 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning, Rx, EF. **Farmakoterapeutisk grupp:** Cytostatiska/cytotoxiska medel, övriga cytostatiska/cytotoxiska medel, monoklonala antikroppar. **Indikation:** Kadcyla, som monoterapi, är indicerat för behandling av vuxna patienter med HER2-positiv icke-resektabel lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer som tidigare fått trastuzumab och en taxan, separat eller i kombination. Patienter ska antingen fått tidigare behandling för lokalt avancerad eller metastaserad sjukdom eller utvecklat sjukdomsrecidiv under eller inom sex månader efter adjuvant behandling. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. **Varningar och försiktighet:** För ingående beskrivning av varningar och försiktigheter se www.fass.se. **Dosering:** Rekommenderad dos av trastuzumab emtansin är 3,6 mg/kg kroppsvikt administrerad som en intravenös infusion var tredje vecka. Startdosen ska administreras som en 90 minuters intravenös infusion. Om den tidigare infusionen tolererades väl kan efterföljande doser av trastuzumab emtansin administreras som 30 minuters infusioner. **Innehavare av marknadsföringstillstånd:** Roche AB, Liljeholmsstranden 5, 100 74 Stockholm, 08-7261200, www.roche.se. För fullständig produktinformation och pris, se www.fass.se. **Senaste produktresumén:** November 2013.

▼ 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.



Pionjär på neuro- endokrina tumörer

GÅR I PENSION – OCH GER JÄRNET I USA

För Kjell Öberg, professor i onkologisk endokrinologi vid Uppsala universitet och Akademiska sjukhuset betyder det ingenting att bli pensionär – han fortsätter att arbeta och forska. Men nu satsar han i större utsträckning i USA, även om han fortsättningsvis även kommer att vara knuten till Sverige och Uppsala. Det som lockar i USA är de positiva attityderna till forskning, men också en välsignad frånvaro av kvävande byråkrati.

För många är åldersgränsen 65 år något som kommer som en befrielse, efter det ska man förverkliga drömmar och idéer som tidigare inte blivit av – kanske helt enkelt för att arbetslivsförhållanden stått i vägen. Men Kjell Öberg kommer inte att pensionera sig från arbetet.

– Jag blir ju återanställd direkt efter min pensionering och kommer väl att kallas "senior advisor" eller något sådant, säger han.

Kjell Öberg växte upp i Norrbotten, närmare bestämt i Kalix. Och där, under tonåren, klarnade visionen av hans yrkesframtid.

– Jag skulle bli läkare. En kompis pappa var läkare och det verkade så intressant, säger han. Gymnasieåren såg jag som en förberedelse till medicinstudierna.

Umeå var kanske den medicinutbildning som låg närmast geografiskt, men

Kjell Öberg inledde sin utbildning i Göteborg – helt enkelt för att han hade släkt där. Men efter att ha tagit en kandidatexamen blev det flytt till Umeå där han slutförde sin läkarexamen.

Så småningom kom han till Central-sjukhuset i Boden där han klarade av den på den tiden obligatoriska assistent-tjänstgöringen, som *med. ass.* och *kir. ass.* Och tidpunkten för beslut om huvudinriktning närmade sig.

– Jag lockades av kirurgi, bland annat för att jag var både höger- och vänsterhänt. Och jag var en uppskattad kir. ass. som det hette då, säger han med ett skratt.

LYCKADES STÄLLA SÄLLSYNT

DIAGNOS

Medan han fullgjorde sin AT i allmänläkeri på vårdcentralen i Harads, fem mil från Boden, inträffade en slumpar-





rad händelse som skulle få stor betydelse för Kjell Öberg. Han lyckades ställa en sällsynt diagnos, Takayasu's sjukdom, tack vare att han sett en sådan patient under utbildningen i Umeå.

– Jag skickade patienten till Boden, överläkaren blev imponerad och erbjöd mig anställning direkt på medicinkliniken.

Detta var 1973. Kirurgin gick miste om en ambidexter, tvåhändert, potentiell medarbetare och i stället påbörjade Kjell Öberg sin specialisering inom invärtesmedicinen. Under NLV-kurserna runt om landet fick han också upp ögonen för vad man kunde göra på universitetssjukhusen.

Endokrinologin lockade honom tidigt. I Boden ansvarade han för en mottagning för tyreoidepatienter, den största patientgruppen inom endokrinologin vid sidan av diabetes.

– Jag gillade att det finns så mycket logik inom ämnet och jag hade sedan ungdomen också ett intresse för ingenjörskonsten. Endokrinologin låg nära till hands med substanser och signaler som leder till något förutsägbart. Här kunde man se hur processer i kroppen regleras. Det framstod i tydlig kontrast till mycket annat inom medicinen, som är mer diffust, säger Kjell Öberg.

VILLE TILL UNIVERSITETSSJUKHUS

I hans framtida yrkesplan ingick att några år senare få arbeta och forska på ett universitetssjukhus, men det gick snabbare än så. Han hade gjort militärtjänst tillsammans med en annan läkare, Sverker Ljunghall, och denne lockade med att Uppsala var ett ledande centrum för endokrinologin.

Det som lockade var att han ville få den bästa vidareutbildningen inom sitt ämne, endokrinologi, och sedan åka tillbaka till Boden, varifrån han var tjänstledig. Men i efterhand var verkligheten på Akademiska sjukhuset inte lika ljus som han fått det beskrivet.

– Det som gällde var förordnanden en månad i taget som underläkarevikarie i stället för min tillsvidareanställning som överläkare i Boden. Innan jag åkte trodde jag att förordnanden åtminstone skulle vara halvårsvis. Och lönen sjönk från 25 000 kronor i månaden till 5 000.

De ovissa anställningsvillkoren var tröttsamma och efter ett halvår var han

beredd att ge upp och flytta tillbaka till Boden. Men det ville hans chef Harry Boström inte acceptera.

– Jag behöver dig här på kliniken, sade han och jag fick årsvisa förordnanden även om inte mycket hände med lönen.

Detta var hösten 1977 och när det var klart med något bättre arbetsvillkor flyttade även familjen ner till Uppsala.

NET – FÖRR "DIRTY HORMONES"

Eftersom det inte fanns plats inom tyreoidaeverksamheten i Uppsala började Kjell Öberg i stället forska inom det som senare skulle komma att kallas hormonproducerande neuroendokrina tumörer, NET. Då kallades sådana, lite nedsättande, för "dirty hormones" – något som var kännetecknande för en tid när kunskaperna i ämnet var begränsade.

– Åter handlade det om tur eller tarming. Uppsala var den enda orten i Sverige som då, hösten 1977, hade licens för ett nytt cellgift, streptozotocin. Jag fick en patient från Malmö med en ärftlig form av en endokrin tumör, MEN1, som ledde till en kraftigt ökad mängd avföring, 10-12 liter per dygn. Han var illa därän men efter tre kurer av streptozotocin stod han en morgon i givakt vid sängen och rapporterade "En fast avföring!" Han var nämligen militär, säger Kjell Öberg.

När Kjell Öberg inledde sin forskning inom neuroendokrina tumörer var det totala underlaget två patienter. Något som behövde förbättras var diagnostiken och på det området fick Kjell Öberg stor hjälp av ett tiotal nya analysmetoder av hormoner i mag-tarmkanalen, metoder som utvecklades i samarbete med Leif Wide och Gudmar Lundqvist.

Det gick fort framåt och 1981 försvarade Kjell Öberg sin avhandling inom neuroendokrina tumörer.

Cellgifter var effektiva mot vissa typer av NET, men inte alls på den stora gruppen hormonproducerande tumörer, nämligen långsamväxande carcinoider.

För att behandla hormonproducerande carcinoider utvecklade han två nya behandlingsmetoder som byggde på en somatostatinanalog och alfainterferon.

Återigen var det fråga om bra tarming. I Basel hade företaget Sandoz (som senare blev en del av dagens No-

vartis) utvecklat en första så kallad somatostatinanalog, oktreotid, år 1982 och Kjell Öberg var den förste att få använda preparatet.

Ett skäl till att han fick denna möjlighet var att han skaffat sig en internationell position som en av få forskare inom området och med erfarenhet av fler patienter än andra. Kjell Öberg hade regelbundet presenterat nya data både i vetenskapliga artiklar och på internationella forskarmöten.

– Vi var då bara 5–6 superspecialister inom NET i hela världen. Och Sandoz visste vem jag var, säger Kjell Öberg.

Somatostatinanalogen skulle få namnet Sandostatin och är än i dag, 25 år efter godkännandet, en hörnsten i behandlingen av NET-patienter.

IFRÅGASATTE VÄRLDSAUKTORITET

En del av NET-patienterna har ett defekt immunsystem. Och återigen erbjöd Uppsala goda förutsättningar eftersom det fanns en forskargrupp på immunologen med Gunnar Alm i spetsen som börjat producera ett humant alfainterferon. Och Kjell Öberg hade patienter som kunde få prova det nya medlet.

– Ett samarbete kom snabbt igång och redan 1983 kunde vi publicera de första resultaten i New England Journal of Medicine.

Interferon etablerades som standardbehandling i Europa och stora delar av världen, men inte i USA. Där hamnade metoden i vanrykte efter att Charles Moertel, en stor auktoritet inom NET, förespråkade mycket högre doser vilket ledde till svåra biverkningar hos patienterna. Moertel skrev en skeptisk artikel och efter det var interferon inte gångbart i USA.

Men nu – 30 år senare och när en ny generation av läkare kommit fram – har USA anslutit sig till den metod som Kjell Öberg tog fram och som världen anammade sedan länge.

Men hur kändes det att ifrågasättas av en ledande världsauktoritet?

– Naturligtvis blev jag inte glad, men inte heller nertryckt. Vi hade så starka resultat att jag kände mig trygg med att det var vi som hade rätt och Moertel som hade fel, säger Kjell Öberg.

Konflikter är inte ovanliga i vare sig vetenskaps- eller sjukvårdsvärlden. I

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. Laktag försiktighet vid nedsatt njurfunktion eller leverfunktion. Dispergerbar tablett 125, 250 och 500 mg. 84 tabletter i blister. Produktresumén uppdaterad 2013-10-15. R. F. ATC-kod: V03AC03. För fullständig information, förmån och priser v.g. se www.fass.se

ämnet interferon väntade en annan strid något senare när två företag lanserat produkter med ett rekombinant alfainterferon som efterföljare till människobaserat interferon. Det ena preparatet visade sig vara orent, något som Kjell Öberg och hans kollega Gunnar Alm ganska snart upptäckte.

KÄMPAR FÖR HEDERLIG FORSKNING

– Efter tre till sex månader uppstod antikroppar och effekten avtog. När vi påpekade detta skickade företaget representanter som försökte bevisa att vi hade fel. Vi kände oss säkra på våra analyser och svarade att företaget borde förbättra sin produkt. Efter lite motstånd tog företaget fram en ren produkt som fungerade. Men något erkännande eller ursäkt har vi inte fått ännu, säger Kjell Öberg med ett skratt.

Han betonar att man måste vara hederlig i sin forskning och stå på sig när man anser att man har rätt.

Ett annat område som Kjell Öberg med kollegor var först med i världen var att använda nya specifika isotoper vid positronemissionstomografi, PET, inom diagnostiken av NET. Och åter fanns infrastrukturen i Uppsala där företaget Scanditronix verkade och så fanns Bengt Långström, som byggde upp PET-centrum.

Det kanske är typiskt för Kjell Öbergs nyfikenhet och näsa för nya tekniker som kan användas för att utveckla hans egen specialitet, för i början var inte onkologerna nyfikna på vilka möjligheter PET-tekniken erbjöd. Med PET kunde man upptäcka millimetersmå tumörer när andra diagnostiska metoder misslyckades.

Påtryckningar kan komma från alla håll – det har Kjell Öberg fått erfara. Internt på Akademiska sjukhuset blev det mothugg både från andra läkare och från sjukhusledningen när området växte och patienterna blev fler och tanken på en egen avdelning växte fram.

– Det fanns de som tyckte man inte skulle satsa på en ”dagslända” som vårt område. Men jag fick fler doktorander och vi växte stadigt och bildade en stabil grupp. 1986 blev jag dessutom klinisk forskningschef vid Ludwiginstitutet och kunde etablera ett väldigt bra forskningslaboratorium med som mest 25 medarbetare här.

REFERENSCENTRUM I VÄRLDEN

Då började sjukhuset vända i sin attityd när man såg att verksamheten var en inkomstkälla. Och verksamheten blev ett referenscentrum i Sverige och sedan började man få även patienter från utlandet.

Den från sjukhusledningen som insåg potentialen i NET-verksamheten var Göran Stiernstedt, i dag mest bekant i sin roll som chef för vård och omsorg på Sveriges kommuner och landsting, men som i slutet av 1990-talet var sjukhusdirektör för Akademiska sjukhuset. Han såg till att NET-verksamheten blev en egen klinik och skulle slippa underordning i en större enhet.

– Inte nog med det; vi fick också behålla och disponera över en del av vinsten, vilket blev en vitamininjektion för oss. Självtändigheten ledde till att personalen trivdes och stannade kvar. Vi kunde lägga in tre månaders forskning i läkartjänster vilket är en del i förklaringen till att vi haft många avhandlingar och fyra professorer. Göran Stiernstedt såg att vi for illa av att organisatoriskt ingå i en annan klinik som gick dåligt ekonomiskt, säger Kjell Öberg.

Men glädjen var kortvarig. De chefer som ett par år senare efterträdde Göran Stiernstedt uppskattade inte denna så kallade ”gräddfil”.

Och våren 2013 inleddes NET-verksamheten i en ny enhet kallad Specialmedicin där även annan högspecialiserad vård inom diabetes, njurmedicin och gastroenterologi ingår.

ÖVERSKOTTET IN I ETT SVART HÅL

– Det är dystert. Det innebär att vi inte längre får disponera över vårt ekonomiska överskott; det går i stället in i det svarta hålet. Vi kan inte utveckla forskningen vidare, vi får inte ha kvar kombinerade forskartjänster för läkare. Och invärtesmedicinpatienter kan läggas i våra sängar så att det inte finns plats för våra egna. Så nu kan de få vänta i någon månad när de tidigare kunde komma direkt.

Sjukhuset hade tillfälle att använda NET-kliniken som det goda exemplet för andra delar av sjukhuset – och inte som en främmande gökunge.

– I stället tar man fram osthyveln och stugar om i organisationen. En konsekvens för oss har varit att vi har fått personalproblem. Klart att vår personal inte

gillar att plötsligt få sämre arbetsvillkor och dessutom tvingas sköta patienter som de inte är tränade för, säger Kjell Öberg.

– Dessutom finns det säkert en avundsjuka i stället för uppskattning över det faktum att vår verksamhet har fyra professurer medan onkologin i övrigt bara har en. Så visst är det lite uppförbacke för de andra, säger han.

Kjell Öberg är pessimistisk om chanserna att komma tillbaka till den stämning som fanns när NET var en självständig verksamhet.

– Oavsett hur bra vi jobbar och drar in nya patienter från utlandet är det inget som kommer oss till godo, det tar landstinget hand om.

FOKUS PÅ POSITIV ATTITYD I USA

I Sverige har klinisk forskning och kliniska prövningar pressats tillbaka under lång tid. Längre kunde Kjell Öberg gå mot strömmen och exempelvis erbjuda läkartjänster med tre månaders betald forskartid om året. Ett resultat är att ett 20-tal forskare har disputerat. Men nu går det inte längre att ta in forskning i tjänstebeskrivningarna.

– Nu är det svårare att rekrytera. Jag har stretat emot osthyveln länge, men någon förståelse från ledningen fanns inte. ”Ni ska inte ha några förmåner” var argumentet, de kör över en, säger Kjell Öberg.

Kjell Öberg poängterar att han aldrig vikt undan för hinder – i stället har han förflyttat sitt fokus. Vid sidan av verksamheten i Uppsala är Kjell Öberg även adjungerad professor vid Vanderbilt University i Nashville, Tennessee.

Trots de tidigare attraktiva erbjudanden han fått ville Kjell Öberg inte flytta ut sin forskning till USA och de enormt bättre ekonomiska resurser som finns där.

– Jag visste ju att om jag lämnade skutan så skulle man dra ner verksamheten här. Nu när jag pensioneras vill Vanderbilt anlita mig så mycket som möjligt. De har samma inställning som Göran Stiernstedt. De säger att de ska bli ett ledande NET-centrum och vill ge mig fria tyglar. Till att börja mig ska jag jobba där tre månader per år.

Men om han känt samma stöd från sjukhusledningen som han fick från Göran Stiernstedt hade han stannat kvar



helt i Uppsala. Staden har de rätta bakgrundsresurserna och förutsättningarna för ledande forskning.

– Problemet är att sjukhusledningen bara ser kostnader. Vår lilla verksamhet har i genomsnitt levererat ett netto på 20-25 miljoner kronor om året de senaste tio åren, men de har gått in i det svarta hål som bara växer och växer, säger han.

Den ständiga fajten för verksamhetens överlevnad och självständighet har varit det mest negativa under de senaste 30 åren.

– Det gick så långt en gång att jag hotade med att gå ut privat men då lugnade de ner sig ett tag, säger Kjell Öberg.

I ljuset av ovan nämnda insatser av Göran Stiernstedt är det intressant att han fått regeringens uppdrag att utreda byråkratien i vården.

GLOBAL SPRIDNING AV KUNSKAP

Vad har varit det bästa under de 30 åren?

– Våra metoder och vår kunskap har fått global spridning. Vi har varit drivande i världen när det gäller diagnostik och behandling. Och vi har haft 24 internationella kurser med totalt nästan

900 läkare från hela världen. Fler patienter upptäcks och får behandling tack vare att fler läkare har lärt sig att upptäcka sjukdomarna, säger Kjell Öberg.

Kjell Öberg har även varit prefekt i fem år och dekanus för den medicinska fakulteten i sex år. Han är kritisk till forskningspolitiken i Sverige som mest handlar om "ord, ord och åter ord".

– Även om regeringen har en vettig uppfattning ska det omsättas i 21 lands-ting och där uppstår ett glapp mellan ord och handling. Förhandlingarna om ett nytt ALF-avtal mellan stat och lands-ting har strandat. En förklaring är att staten vill se en bättre redovisning av hur de används, men det är landstingen emot eftersom man där ser pengarna som ett sätt att täcka underskott i vården. Lands-tingen borde avskaffas, säger han.

Vilka är de viktigaste utmaningarna inom NET framöver?

– En ytterligare bättre diagnostik är viktigt. Ett problem är att många tumörer under lång tid inte ger några symptom. Fortfarande har hälften av patienterna metastaser när tumören upptäcks. Vi måste gå vidare med molekylär diagnostik.

Även om det i dag finns flera olika behandlingar behövs mer forskning inom området.

– Vi får nya målriktade behandlingar. Och det handlar inte bara om fler nya behandlingar, utan också om att vi kanske ska kombinera dem på nya sätt.

Kjell Öberg ger ett talande exempel på den starka utvecklingen av behandlingar som kan kontrollera sjukdomen.

ENORM FÖRBÄTTRING FÖR PATIENTER

– När vi började levde en patient med metastaser av sin carcinoida NET i ett år. Nu kan patienten leva i ytterligare 15 år med tumörer men ändå med en god livskvalitet, de kan arbeta heltid och de upplevs som friska av omgivningen. Men botade är de inte.

– En annan metod under utveckling är att sätta radioaktivt lutetium på en variant av somatostatin som söker sig in i tumörcellerna och strålar sönder DNA. Vi har erfarenhet från 500 patienter nu och jobbar med att förfinas doser och undersöka kombinationer med andra behandlingar.

Att komma på en ny diagnostisk metod eller ny behandling ger dock en särskild tillfredsställelse. Och det är han inte färdig med.

Tillsammans med Magnus Essand, professor i genterapi, är Kjell Öberg engagerad i ett projekt som ska testa möjligheten att använda ett genmodifierat adenovirus för att angripa metastaser från neuroendokrina tumörer. Metoden bygger på att viruset endast delar sig inne i tumörceller och därmed spränger dem – medan friska kroppsceller inte påverkas. Forskningen inleddes 2005 och under 2014 inleddes fas I/IIa-studier på patienter – och det projektet ska drivas i Uppsala.

Om metoden fungerar blir det den första som är verksam mot alla neuroendokrina tumörer. Att metoden fungerar är Kjell Öberg säker på.

– Frågan är bara om kroppen utvecklar antikroppar mot viruset innan metastaserna är borta och patienten är botad.



FOTOGRAF: BOSSE JOHANSSON



FORSKNINGSSJUKSKÖTERSKAN – SPINDELN I NÄTET:

"Nya beredningar förändrar arbetet."

När sjuksköterskan Jenny Falkerby började arbeta med neuroendokrina tumörer, NET, år 1999 visste hon inte så mycket om området. Nu befinner hon sig mitt i ett förändringsskede och är något av spindeln i nätet i den kliniska forskningen. Under senare år har allt fler nya läkemedel kommit i tablettform eller i nya beredningar, något som innebär en del förändringar i arbetet.

Fram till 2008 jobbade Jenny Falkerby på avdelningen och sedan dess som forskningssjuksköterska. Arbetet som forskningssjuksköterska skiljer sig mycket från avdelningsarbete.

– Det är som att vara spindeln i nätet. Jag har tillsammans med läkare ansvar för patienterna och har den löpande kontakten under den tid en läkemedelsstudie/forskningsstudie pågår, ibland i flera år, säger Jenny Falkerby.

– Jag sköter allt det praktiska kring patienterna med information, kontroller, blodprov och utdelning av studieläkemedel. Blodprover ska tas om hand – de fryses ner eller skickas till andra laboratorier. Och det är till mig patienterna ringer med frågor om behandlingen och biverkningar med mera.

Ofta pågår flera studier parallellt, upp till fyra, fem samtidigt. Vid ett givet tillfälle har hon kontakt med upp till åtta patienter.

I Uppsala är Jenny Falkerby en av två forskningssjuksköterskor. Det är värdefullt att ha någon att diskutera dagliga frågor med.

– Det blir lite tungrott när man är ensam som jag varit periodvis. Det är viktigt att ha kollegor att prata med, säger hon.

I intervjun med Kjell Öberg här intill beskrivs åttstramningar som har drabbat NET-verksamheten i Uppsala. Och nerdragningarna har också påverkat Jenny Falkerbys arbete på ett negativt sätt.

BRISTER I KUNSKAPSINHÄMTNING

– Det blir inte samma fokus på kunskapsinhämtning som tidigare. När jag började var det viktigt att alla nya fick ordentligt med tid för att lära sig vilka patienter de skulle ta hand om, vilka sjukdomar de hade. Nu mer eller mindre slängs man in och ska göra jobbet direkt.



Det är en stor brist, menar Jenny Falkerby, eftersom man måste veta en hel del om sjukdomarna för att kunna svara på frågor från patienter och anhöriga. Det blir i stället en större börda på läkarna om de måste svara på alla frågor och det blir stressigare eftersom det inte alltid finns en läkare som är tillgänglig för frågor.

Det roligaste med arbetet är patienterna, säger Jenny Falkerby.

– De är så tacksamma! De mår ofta relativt bra trots sin svåra sjukdom. De är öppna och positiva och det är ett starkt skäl för mig att jobba kvar. Men jag tror att de patienter som varit länge hos oss upplever att vi inte har lika mycket tid som förr – att stressen har ökat. Både sjuksköterskor och läkare har mindre tid för dem nu.

Mycket mer eget ansvar gör jobbet som forskningssjuksköterska roligare och mer utmanande än ett vanligt sjuksköterskejobb, menar Jenny Falkerby.

– Arbetar man på en avdelning går arbetsuppgifterna ibland på rutin, men som forskningssjuksköterska måste du vara uppdaterad hela tiden. Tröttheten

efter jobbet blir annorlunda, eftersom mina arbetsuppgifter delvis påminner om ett kontorsjobb med mer dator- och telefonarbete.

FÖRÄNDRINGAR I ARBETET

Tidigare gavs de flesta läkemedel som infusioner men under senare år har allt fler nya läkemedel kommit i tablettform. Detta innebär en del förändringar av arbetet.

– Då var patienterna inlagda och det var jag som sjuksköterska som gav behandlingen. När de i stället får tabletter behandlar patienterna sig själva och dessutom hemma. Då krävs det mer av mig att ge information om behandlingen och vilka biverkningar som kan uppstå. Jag måste vara tydlig med vad som patienten ska vara uppmärksam på, säger Jenny Falkerby.

Det är mycket viktigt att informationen lämnas i en fungerande kommunikation med patienten – inte att sjuksköterskan dikterar allt som patienten ska göra. Att försäkra sig om att patienten tagit till sig och förstår informationen är mycket viktigt.

Bristande följsamhet till ordinationer är ett generellt problem i läkemedelsbehandling, men Jenny Falkerby ser inte sådana problem hos sina patienter.

– Visst kan det hända enstaka gånger, men patienterna är väl motiverade. Många har genomgått andra behandlingar och det de nu får kan vara det sista alternativet och då har de tillräcklig motivation för att ta sina läkemedel, säger hon.

Det är en fördel att allt fler kan ta sina läkemedel hemma och sköta sitt dagliga liv och slippa de ibland långa resorna till Uppsala med några veckors mellanrum.

Tablettbehandling innebär visserligen att Jenny Falkerby inte träffar dessa patienter lika ofta som förr. Det finns en risk att patienter kanske inte är uppriktiga med att berätta om biverkningar av rädsla för att de inte längre får delta i studien. Men en bra kommunikation minskar risken.

– Vi har olika metoder att möta biverkningar, till exempel att patienten kanske får prova en lägre dos, göra ett kortare uppehåll eller så. Patienterna ska också känna att de alltid kan ringa om de har funderingar, säger hon.

HOPPAS KOMMA IN TIDIGARE

I framtiden hoppas Jenny Falkerby att fler forskningsstudier inriktas på tidigare skeden i sjukdomarnas utveckling. Nu provas ofta läkemedel först i tredje hand.

– Det vore bra om vi kunde komma in som andra- eller helst förstahandsläkemedel så att sjukdomen inte hunnit gå så långt. Många patienter är ganska dåliga och får biverkningar. Om jag får bestämma vill jag också minska det byråkratiska krånglet för att få leta efter lämpliga patienter för nya studier i journalerna. Vi är inte intresserade av att titta allmänt i journalerna. Denna missstro mot oss gör det bara svårare att bedriva en bra klinisk forskning, säger Jenny Falkerby.

STEN ERIK JENSEN
MEDICINJOURNALIST



FOTOGRAF: BOSSE JOHANSSON

NYTT LÄKEMEDEL VID METASTASERANDE KASTRATIONS- RESISTENT PROSTATACANCER



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-130484-3 11.2013



CONNECTIVE TISSUE ONCOLOGY SOCIETY, NEW YORK 2013

Kunskapen ökar om sarkom — men ont om randomiserade studier

På årets CTOS-möte i New York var det som alltid när det gäller sarkom ont om stora randomiserade studier. Många av rapporterna handlade om retrospektiva data. Men den molekylärbiologiska forskningen går raskt framåt och kunskapen om vad som driver sarkomcellen blir allt större, vilket ökar möjligheterna till målriktad behandling avsevärt. Här följer ett urval av de mest intressanta presentationerna refererat av överläkare **Elisabet Lidbrink** och biträdande överläkare **Hanjing Xie**, Sarkomcentrum, Karolinska universitetssjukhuset, Solna.

C TOS ordnar en konferens kring månadsskiftet oktober-november varje år, i år i New York. Dessa dagar sammanföll med två speciella händelser för New York-borna. Sista oktober firades med en jättelik Halloweenparad utefter 6:e avenyn. Majoriteten minglande människor i den svåra trängseln var sminkade till monster, änglar, dödsallar med mera. Festen varade långt in på nattkröken. På söndagen var det dags för en annan stor händelse. New York Marathon med 30 000 deltagare som springer genom alla fem stadsdelarna i New York.

RETROPERITONEALA SARKOM: Radikal kirurgi är det som i första hand avgör prognosen

- **Elizabeth Baldini**, Department of Radiation Oncology, Dana-Farber/Brigham and Womens Hospital, Boston, USA, betonade att man så här långt inte vet om strålbehandling vid retroperitoneala sarkom påverkar risken för lokala återfall och död. Den pågående randomiserade EORTC-studien STRASS är helt avgörande för att få svar.

De ingående patienterna randomiseras till strålbehandling före operation (50 procent) eller till operation direkt (50 procent). I väntan på att denna studie skall bli klar rekommenderar många preoperativ strålbehandling men det finns inga riktlinjer för hur sådan behandling skall ges.

En grupp på femton välmeriterade radioterapeuter från USA, Kanada, Nederländerna och Frankrike har enats om riktlinjer hur man skapar GTV (tumörvolym), CTV (vävnadsvolym som ska behandlas) och PTV (planerad behandlingsvolym inklusive marginal) och vilka maxdoser kringliggande

friska organ kan tolerera. Man rekommenderar en daglig dos av 1,8 Gy upp till 50,4 Gy, en behandling som tar sex veckor.

Huruvida man skall ge en boostdos till de områden där man vet att de kirurgiska marginalerna blir små är under diskussion. Postoperativ radioterapi bör i möjligaste mån undvikas. I de flesta fallen rekommenderas IMRT (intensmodulerad radioterapi).

”Det är helt uppenbart att morcellationstekniken vid operation av uterussarkom innebär stor risk för peritoneal spridning och tidigare död i sjukdomen.”

- Subtypen av retroperitonealt sarkom är viktig för prognosen. **Marcus Tan**, Department of Surgery, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, USA, presenterade data från klinikens imponerande material på 674 patienter. Medianuppföljningen för överlevarna var 8,2 år. De vanligaste tumörtyperna var väldifferentierade och myxoida sarkom 28 procent, dedifferentierade liposarkom 32 procent och högmaligna leiomyosarkom 20 procent. Övriga typer var ovanliga: solitary fibrous tumor 5 procent, högdifferentierade leiomyosarkom 2 procent, MPNST (malign perifer nervskidetumör) 3 procent.



Det myllrar av folk överallt på gatorna i New York.

Majoriteten av tumörerna var högmaligna, 64 procent. Tumörstorleken var i median 17 cm. Den histologiska subtypen var det som betydde mest för sjukdomsfri överlevnad (DFS) och lokalt återfall (LR). Risken för lokalt återfall var störst för dedifferentierade liposarkom och MPNST och betydligt mindre för högmaligna leiomyosarkom och solitary fibrous tumor. Sjukdomsfri överlevnad var sämst för höggradigt leiomyosarkom, dedifferentierat liposarkom och MPNST.

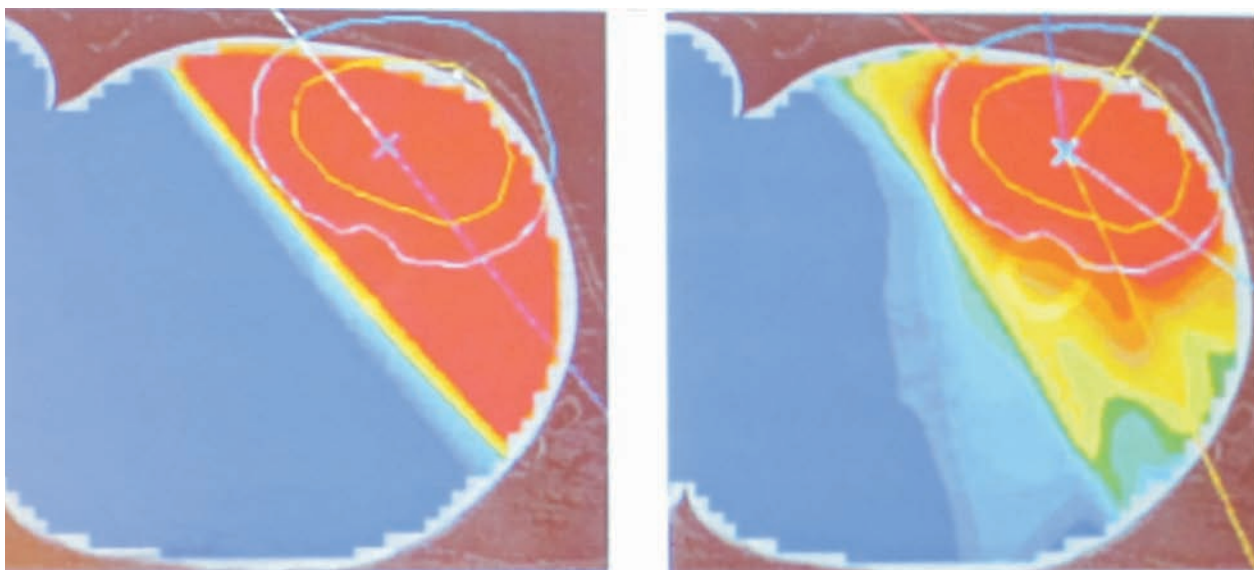
Kirurgin måste vara komplett (R2-resektion) annars försämras prognosen. Sena recidiv och död i spridd sjukdom efter lång tid (ända upp till 15 år) förekom vid liposarkom, leiomyosarkom och solitary fibrous tumor.

- Från Milanos välrenommerade sarkomcentrum rapporterade Marco Fiore, Department of Surgery, Istituto Nazionale dei Tumori, Milano, Italien, om långtidsmorbiditet efter kirurgi av retroperitoneala buksarkom. Av 243 opererade patienter levde 160 och de ombads fylla i ett frågeformulär. Tyvärr svarade bara 91 (57 procent) av patienterna på formuläret. Nedsatt känsel i låret på den homolaterala sidan var en vanlig biverkan som beskrevs av 78 procent. 40 procent hade nedsatt kraft i låret som tecken på nervus femoralispåverkan, njurfunktionen (serumkrea mer än 1,5 gånger förhöjt) var bara påverkad hos 3 procent. En patient blev dock dialysberoende.

”IMRT skall användas vid extremitetssarkom även om det finns nackdelar som högre kostnader och högre krav på precision i inritning av target på grund av brantare dosgradient.”

Övriga signifikanta biverkningar var tarmförträngning hos 5 procent, ändrade avföringsvanor hos 43 procent, nedsatt libido hos 30 procent, impotens hos 37 procent av männen. Låg kronisk smärta (Vas 1) rapporterades av 27 procent.

Slutsatsen var att långtidsbiverkningarna var måttliga vid denna typ av kirurgi, men som sagt, det var bara 57 procent av de kvarvarande patienterna som besvarade frågeformuläret. Livskvalitetsformulär har sin plats men borde hellre vara något som följer patienten kontinuerligt.



IMRT är att föredra vid strålbehandling av extremitetssarkom

UTERINA LEIOMYOSARKOM: Morcellationstekniken medför ökad risk för spridning av tumör

- Sessionen om uterina leiomyosarkom var mycket belysande för de problem som finns med denna tumör oavsett var i världen man befinner sig. **Peter Hohenberger**, Division of Surgical Oncology and Thoracic Surgery, Mannheim University Medical Center, Mannheim, Tyskland, inledde med ett föredrag om operationstekniker vid uterussarkom som kan leda till disseminering av tumörceller och uppkomst av peritoneala metastaser.

Uterina sarkom är ovanliga. De utgör bara cirka 8–10 procent av tumörer i uterus och hittas ofta i förbigående efter operation av något som man bedömt som myom. Det är i färre än 2 procent av dessa hysterektomier som man upptäcker att det var ett uterussarkom. Vid operation av det som man tror är myom används en slags borr (morcellationsteknik) som bidrar till att det blir enklare och snabbare att avlägsna en livmoder med myom.

Här presenterades en retrospektiv undersökning av 39 fall av uterussarkom som remitterats till kliniken. 22 kvinnor (58 procent) hade utvecklat peritoneala metastaser. Av dessa hade 13 leiomyosarkom, de övriga andra typer av sarkom. Endast två av de med leiomyosarkom hade rätt diagnos preoperativt. Sex av kvinnorna hade opererats med morcellationsteknik och tiden till utveckling av peritoneal metastasering för dem var 18,3 månader (spännvidd 3–39 månader).

För de fem kvinnor som opererades på sedvanligt sätt utan morcellationsteknik tog det 33,6 månader (spännvidd 14–51 månader) till spridning till peritoneum. Skillnaden var över ett år, 15,3 månader.

Det är helt uppenbart att morcellationstekniken innebär stor risk för peritoneal spridning. Problemet är hur man skall kunna veta eller misstänka att det är fråga om en malign tumör som är så ovanlig, när det är så oerhört vanligt med be-

skedliga myom. En enkel sak som alla operatörer kan göra är dock att använda sig av en platsäck runt borrhjulet. Det minskar spillet av maligna celler i bukhålan markant.

- **Cesar Serrano**, Pathology Department, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, USA, beskrev samma problematik på klinikkens material på 68 patienter. I detta material av uterussarkom utgjordes alla recidiv hos de 16 som opererades med morcellationsteknik av peritonealt cancerrecidiv jämfört med de 52 som hade opererats med total hysterectomi där bara 38 procent hade peritonealt cancerrecidiv. Tiden till återfall var signifikant sämre för morcellationsgruppen (median 11 månader) jämfört med 31 månader för de totalhysterektomerade. Totalöverlevnaden skiljde sig inte signifikant i grupperna.

- För avancerad generaliserat uterusleiomyosarkom har kombinationen doxorubicin och trabectedin testats i en fas II-studie presenterad av **Florence Duffaud**, Medical Oncology, CHU La Timone, Marseille, Frankrike. Leiomyosarkom utgör 25 procent av alla mjukdelssarkom, och 35 procent av alla leiomyosarkom är uterina. Prognosen för spritt uterusleiomyosarkom är dålig med en medianöverlevnad på 12 månader. Behovet av bättre behandlingsregimer är stort.

I den här studien ingick 44 kvinnor med uterus- och 61 med andra leiomyosarkom. För de med uterussarkom var total svarsfrekvens (ORR) 56,8 procent. Tid till progression var i median 5,5 månader vilket är bättre än tidigare publikationer avseende singel-doxorubicin och singel-trabectedin. Kombinationsbehandlingen var inte så toxisk och kan rekommenderas.

- **Isabelle Ray-Coquard**, Medical Oncology Centre León Berard, Lyon, Frankrike, redogjorde för en cytostatikametaanalys avseende uterusleiomyosarkom. I databasen ingick 225

patienter med uterussarkom som fick första linjens kemoterapi för spridd sjukdom. Multivariat analys visade att det gick bättre för dem som var initialt radikalt opererade och för dem med låggradiga sarkom.

Cytostatika förbättrade inte den progressionsfria överlevnaden. Bara 23,2 procent svarade på kemoterapi. Kemoterapi med enbart ifosfamid gav bara 5 procent respons. Bäst svarade patienterna på doxorubicinnehållande regimer; 27 procent respons. Trabectedin ingick inte i detta material.

Metaanalysen bekräftar behovet av nya bättre regimer.

STRÅLBEHANDLING AV EXTREMITETSSARKOM: Risker och nytta. IMRT rekommenderas.

• **David Kirsch**, Duke University Medical Center, Durham, USA, beskrev senbiverkningar av preoperativ radioterapi av extremitetssarkom inom ramen för studien RTOG 0630. De aktuella patienterna hade erhållit 50 Gy (2 Gy fraktioner). 75 procent av patienterna strålbehandlades med IMRT (intensmodulerad radioterapi). I brist på annat jämförde man grad II- eller mer senbiverkningar (ledstelhet, subkutan fibros och ödem) hos denna grupp med en liknande grupp av patienter som erhöll samma dos fast med konventionell 3D-teknik i en annan studie (NCIC). Man fann att grad II- eller mer biverkningar var avsevärt färre hos IMRT-behandlade. Ledstelhet 17,8 procent i NCIC-gruppen jämfört med 5,4 procent i RTOG-gruppen. Motsvarande siffror för subkutan fibros var 31,5 procent (NCIC) jämfört med 5,4 procent (RTOG) och för ödem 15,1 procent (NCIC) jämfört med 5,2 procent (RTOG).

”Man kan inte förlita sig på mellannålsbiopsi i syfte att bedöma om en solitary fibrous tumor är benign eller malign. Därför är kirurgi oftast nödvändigt”

• **Colleen Dickie**, Department of Radiation Oncology, The Princess Margaret Hospital Cancer Center, Toronto, Kanada, hade undersökt hur stor risken för frakturer är med IMRT jämfört med konventionell 3D dosplanering vid behandling av extremitetssarkom. En retrospektiv genomgång av 230 patienter som erhållit IMRT och opererats för mjukdelssarkom visade på en risk för fraktur hos 2,2 procent. I tidigare material med konventionell 3D-teknik låg risken på 6,3 procent. Risken för fraktur är extra hög för kvinnor över 55 år och ansträngningar bör göras att undvika benbestrålning för denna grupp och även för de som återbestrålas för recidiv.

• **Elisabeth Baldini**, Department of Radiation Oncology, Harvard Medical School, Boston, USA, sammanfattade sessionen med ett tydligt budskap. IMRT skall användas i detta sammanhang även om det finns nackdelar som högre kostnader och högre krav på precision i inritning av target på grund av brantare dosgradient. Dessa nackdelar uppvägs lätt av fördelarna: lika bra lokalkontroll som vid konventionell radioterapi, färre sårkomplikationer, färre frakturer och färre senbiverkningar som ledstelhet, ödem och fibros.

SARKOM MED ENKLA KARYOTYPER: En del nyheter för dessa ovanliga tumörer

• **Dirk Strauss**, Sarcoma unit, Royal Marsden Hospital, London, Storbritannien, gav en intressant presentation om extratorakala tumörer av typen solitary fibrous tumor. Det retrospektiva materialet bestod av 106 patienter insamlade under en tioårsperiod. Det är väl känt att förloppet vid denna tumör kan variera totalt, alltifrån indolent benignt förlopp till en högmalign sjukdom vilket också den här genomgången visade. Medianåldern var 60 år och 58 av tumörerna klassades som benigna och 48 som maligna med mellannålsbiopsi.

Slutgiltigt PAD-utlåtandet ledde till ändring av diagnosen på mellannålsbiopsi i så mycket som 20 procent av fallen. I 18 fall var den initiala diagnosen benign och ändrades till malign i slutgiltigt PAD-utlåtande. Lokalrecidiv registrerades i 10 procent av de benigna och 14 procent av de maligna tumörerna. Trots benign diagnos fick 4 procent metastaser, motsvarande siffra för de med malign diagnos var 40 procent. Fem- och även tioårsöverlevnaden för de med benigna solitary fibrous tumors var 96 procent och för de maligna 46 procent och 26 procent. Sena återfall efter många år förekommer vid denna tumörtyper.

En viktig slutsats från Strauss föredrag var att man inte kan förlita sig på mellannålsbiopsi vid denna tumör. Kirurgi är det enda som kan bota och om tumören är svår att operera kan man ge strålbehandling preoperativt. Om spridd sjukdom föreligger skall man ge VEGF-hämmande terapi och inte de klassiska sarkomcytostatikaregimerna.

• En presentation som kan få klinisk betydelse hölls av **Sant Chawla**, Sarcoma Oncology Center, Santa Monica, USA. En randomiserad fas III-studie där man jämfört standard doxorubicinregimer med trabectedin. I studien ingick patienter med translokationsrelaterade sarkom som myxoitt liposarkom, alveolar soft part sarkom, desmoplastiska rundcellssarkom, endometriella stromacellssarkom, myxoida chondrosarkom och synoviala sarkom.

I studien ingick 121 patienter med spridd sjukdom. Progressionsfri överlevnad (PFS) var primärt slutmål. Studieresultaten grumlades tyvärr av ett flertal faktorer, flera av patienterna genomgick metastaskirurgi och i knappt 20 procent av fallen bytte man terapi utan att progress inträffat. 35 procent av de ingående patienterna fick byta terapi från trabectedin till doxorubicin och från doxorubicin till trabectedin vid progress.



När New Yorkborna behöver hämta andan söker dom sig till Central Park, här leker dom med radiostyrda segelbåtar i en av parkens små sjöar.

På grund av dessa faktorer ingick inte tillräckligt med evaluerbara patienter för att statistisk signifikans kunde uppnås. Resultaten visade framförallt att det gick att behandla patienterna en längre tid med sjukdomskontroll med trabektedin (T) än med doxorubicinregimer (D). Progressionsfri överlevnad för T var 19 månader jämfört med 8 månader i D-armen. Totala överlevnaden (OS) var 39 månader för T och 27 månader för D-armen.

Allt mer kunskap om bakomliggande genetik ger förhoppning om framgångar i behandling av sarkom

- **David M Thomas**, Peter MacCallum Cancer Centre, Melbourne, Australien, presenterade sin spännande studie om molekylär screening av ärftliga sarkom i ISKS-studien (The International Sarcoma Kindred Study). Bland 541 sarkomfamiljer fann man 75 familjer som definitivt mötte kriterier för familjärt cancersyndrom och 40 familjer som inte säkert men troligen uppfyllde kriterier för detta.

En panel av 104 gener som associerats till familjärt cancersyndrom valdes för DNA-sekvensering. 494 ISKS-familjer var screenade. Molekylär screening visade på 60 germlinemutationer (TP53, BRCA1, BRCA2, PALB2, BRIP1, RAD51C). 35 genmutationer hade koppling till kolorektalcancer, till exempel mutationen APC. Totalt identifierade man 133 patogene-

tiska varianter i ISKS-kohorten. 22 sarkompatienter hade mutationer som var kopplade till motsvarande kliniska fenotyper.

Som David Thomas påpekade är det än i dag fortfarande väldigt lite känt vad gäller genetisk etiologi i sarkom. Molekylär screening kan vara en metod av värde för framtida målriktad terapi.

- **Gregory M Cote**, Massachusetts General Hospital, Boston, USA, presenterade data om genetiska analyser av drygt 400 patienters sarkom. För att kunna identifiera incidens av och typer av genetiska variationer i sarkom användes metoderna hotspotbaserade mutationsanalyser och WES (whole exome sequencing). 84 mutationer hittades i 74 av 377 undersökta sarkom. KIT-mutationer (42/84 GIST) och CTNNB1-mutationer (6/10 desmoid) var bland de mest förekommande.

När man granskade cancerrelaterade gener fann man att de vanligaste genvariationerna föreföll vara i PI3K/AKT-signalvägen: PTEN, PIK3CA, TSC1/2, STK11, mTOR. Mutationer i cellcykelsregulatorn, till exempel CDKN2A/B, P53, RB, CDK-cykliner, MYC, eller MDM2, var också vanliga. Mot bakgrund av en stor tumörheterogenitet och relativt sparsamt förekommande genetiska variationer i sarkom, påpekade föreläsaren att terapeutisk och prognostisk roll av dessa biomarkörer i sarkom fortfarande inte är fastställda och att mer fördjupad forskning i området bör genomföras.

• **Sosipatros A Boikos**, The John Hopkins Hospital, Baltimore, USA, presenterade resultat av sin studie avseende vildtyp-GIST (WT-GIST). 85 procent av barn-GIST och 15 procent av vuxen-GIST är av vildtyp, det vill säga de har ingen cKIT- eller PDGFRA-mutation. Nyligen har flera studier visat att genmutationer i SDH (succinate dehydrogenase subunit) är vanliga i WT-GIST. Sedan 2008 har data avseende 115 WT-GIST patienter registrerade i "The NIH Pediatric and WT GIST Clinic" samlats.

Genetiska och epigenetiska analyser av 59 ingående patienter har avslöjat tre subgrupper (A, B och C) av WT-GIST. Grupp A som var positiv i SDHB-immunhistokemifärgning hade mutationer i NF1, och BRAF, grupp B som var negativ i SDHB-immunhistokemifärgning hade SDH-mutationer, grupp C var negativ i SDHB-immunhistokemifärgning och utan SDH-mutationer.

Kliniska fenotyper av alla tre subgrupperna var distinkta. Grupp A verkade mer likna traditionella vuxen-GIST, medan Grupp B och C var associerade med ventrikel-GIST och uppvisade en hypermetylator fenotyp. Teoretiskt borde grupp B och C ha nytta av behandling med demetyleringspreparat något som förstås behöver undersökas inom ramen för forskningsprojekt.

• **Hayriye V. Erkizan**, Comprehensive Cancer Center, Washington DC, USA, gav en intressant föreläsning om möjlighet att använda PARP-hämmare vid Ewingsarkom. PARP-hämmare inducerar celldöd via ett samarbete med den Ewingsar-

komspecifika gentranslokationen, EWS-FLI1. Nio olika PARP-hämmare var testade i Ewingsarkomscellinjer. De flesta PARP-hämmare kunde nedreglera PARP-protein men inte alla PARP-hämmare visade cytotoxiska effekter. Gruppen hade också testat effekter av kombinationer av PARP-hämmare med cytostatika (doxorubicin, vinkristin och ett nytt cytostatikum YK-4-279). Slutsatsen blev att man antingen kan använda PARP-hämmare som monoterapi eller som kombinationsbehandling med cytostatika vid Ewingsarkom.

• **Guenther H. Richter**, Technische Universität München, München, Tyskland, redogjorde för sin studie om MMP1 (metalloproteinase 1) vid Ewingsarkom. Genom att använda en knockoutdjurmodell kunde forskaren bevisa att ett antal överuttryckta gener i Ewingsarkom, DKK2, GPR64 och STEAP1, har reglerats av MMP1 vilket kan betraktas som en kritisk regulator i metastasutveckling vid Ewingsarkom.

• **Cigall Kadoch**, Stanford University School of Medicine, Stanford, Kalifornien, USA, var en av två som belönades med priset "Young Investigator Award". Under tio minuters presentation i rasande tempo lyckades hon visa drygt 40 bilder och möjligen imponera på konferensdeltagarna! Vad en normalbegåvad sarkomforskare/sarkomspecialist kunde begripa var att SS18-SSX, en onkogen som uppträder i alla synoviala sarkom möjligen kan vara framtida target för målriktad terapi.

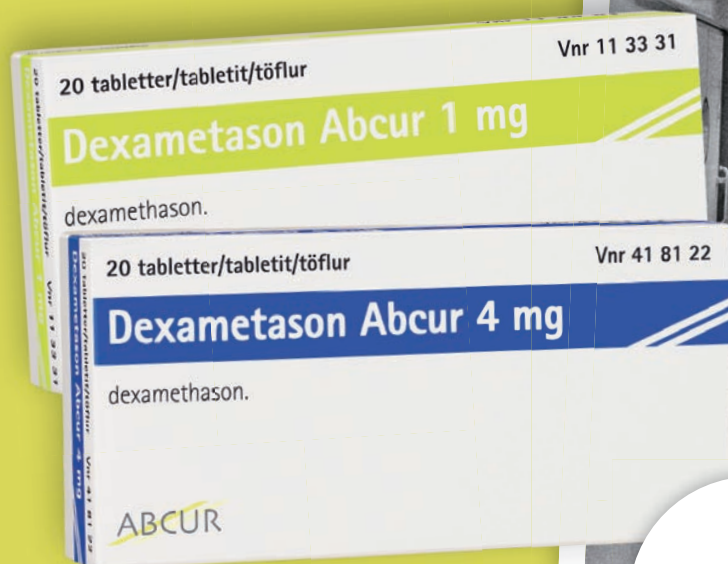
ELISABET LIDBRINK, ÖVERLÄKARE, SARKOMCENTRUM, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, SOLNA
ELISABET.LIDBRINK@KAROLINSKA.SE



HANJING XIE, BITRÄDANDE ÖVERLÄKARE, SARKOMCENTRUM, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, SOLNA
HANJING.XIE@KAROLINSKA.SE



COLLAGE: MAJA LIDBRINK



Vnr 11 33 31

20 tabletter/tablett/töflur

Dexametason Abcur 1 mg

dexamethason.

20 tabletter/tablett/töflur

Vnr 41 81 22

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 läkemedelsförmånerna 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 2013-10-07. För fullständig information och pris, se www.fass.se. www.abcur.se

ABCUR

Vi gör nödvändiga läkemedel tillgängliga



IGCC, 10th International Gastric Cancer Congress, Verona, juni 2013

DE SENASTE RÖNEN OM MAGCANCER FRÅN KONGRESS I VERONA

Det svenska deltagandet var sparsamt vid den tionde internationella magcancerkongressen i Verona. Sverige representerades endast av docent **Peter Gunvén**, Stockholm, som i egen-
skap av kirurg och onkolog varit ende svensk i European Union Network for Excellence i
ämnet. Här sammanfattar han kongressen genom att mot bakgrund av de rön som presen-
terades följa en tänkt magcancerpatient – från diagnos över utredning, operation och till-
läggsbehandling till PAD – och jämföra rönen med det vårdprogram som Svensk förening
för övre abdominell kirurgi (SFÖAK) och Gastrointestinal onkologisk förening (GOF) utgett.

GCC-kongresserna brukar vara kirur-
giskt vinklade och den här var inget
undantag: den legendariske japanske
kirurgen Keiichi Maruyama hyllades redan vid inledningsanförandet.

De kirurger som skapar praxis håller sig till endera tumör i ventrikel eller esofagus, eftersom ingen behärskar båda. Det talas visserligen om esofago-gastrisk cancer men goda skäl för diagnosen saknas, och vid ett konsensusmöte på 1980-talet beslöt europeiska kirurger att använda Siewerts klassifikation av kardia-
nära tumörer som då infördes i Stockholmsregionen.

Klassifikationen består, även om den har diskuterats, och har en viktig gräns mellan distal esofaguscancer och kardi-
cancer.

Bland annat skild behandlingstaktik motiverar indelningen, även om några tumörer kan vara svåra att kategorisera och tumörutlöpare kan påverka operationsval. Sveriges vårdprogram följer inte trenden mot specialisering utan omfattar både esofagus- och ventrikelcancer, och det tycks som om magtumörerna ibland handläggs av personer med andra huvudintressen.

DIAGNOSTISKA REKOMMENDATIONER

Preoperativ utredning med datortomografi (DT) görs regelmässigt. PET-DT, som rekommenderas vid "kardiacancer"

i vårdprogrammet, har felkällor eftersom vissa tumörtyper syns dåligt. Endoskopisk ultraljudsundersökning, som vårdprogrammet inte nämner vid ventrikelcancer, skiljer bra mellan T1/T2 å ena sidan och T3/T4 å andra, men har svårt att i detalj fastställa tumörstadiet liksom körtelspridning. Undersökningen kan vara av värde för att avstyra onödig laparoskopi och upplyser något bättre om T- och N-stadium än DT.

I en patientgrupp där 55 procent hade körtelmetastaser hade de med misstänkta ultraljudsfynd metastaser i 84 procent, medan de med normala fynd hade metastaser i 34 procent. Preoperativ laparoskopi kan underlåtas vid T1-tumörer eller klar fjärrmetastaser men ingår i övriga fall ofta i utredningarna i västerlandet. När den kompletterades med sköljning för cytologi och ultraljudsundersökning fick man positiva fynd i ytterligare tio procent. Falskt negativa fynd berodde ofta på spridning till svårinspekterad lokalisering, till exempel pankreasytan.

Positiv cytologi vid buksköljning var en negativ prognosfaktor, som dock inte alltid följdes av peritoneal spridning. Sköljningen är dock inte standardiserad. Ett förslag vid kongressen var först en sköljning med en deciliter i bäckenet och sedan bilateralt subfreniskt, själv gjorde jag som Maruyama och sköljde

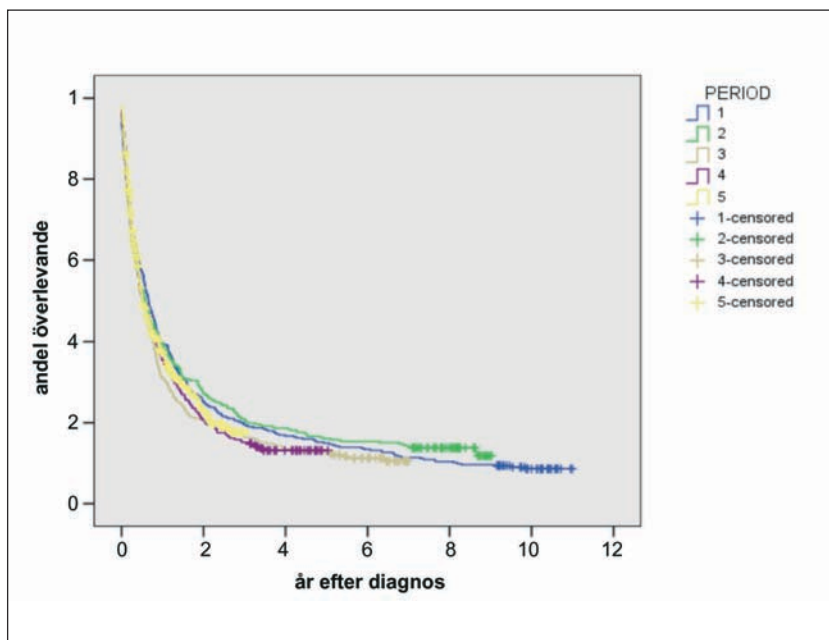
enbart i bäckenet. Jag hade dock inte samma förtroende för cytologi som WHO-centrum i Tokyo, där jag varit med om att sluta buken utan resektion efter ett positivt cytologisvar. I Japan ger fyndet stadium 4, och troligen kallas det i kommande TNM-system M1a.

Stockholms ursprungliga regionala vårdprogram föreskrev laparoskopi, men det aktuella har tagit ett steg tillbaka och anser att laparoskopi "kan övervägas". Skälet till att många ledande aktörer laparoskopier är att man ofta kan palliera endoskopiskt eller minimalinvasivt, och laparotomi som upptäcker obotlighet kan ge sämre förutsättningarna för palliation än en laparoskopi.

MULTIDISCIPLINÄR BEDÖMNING

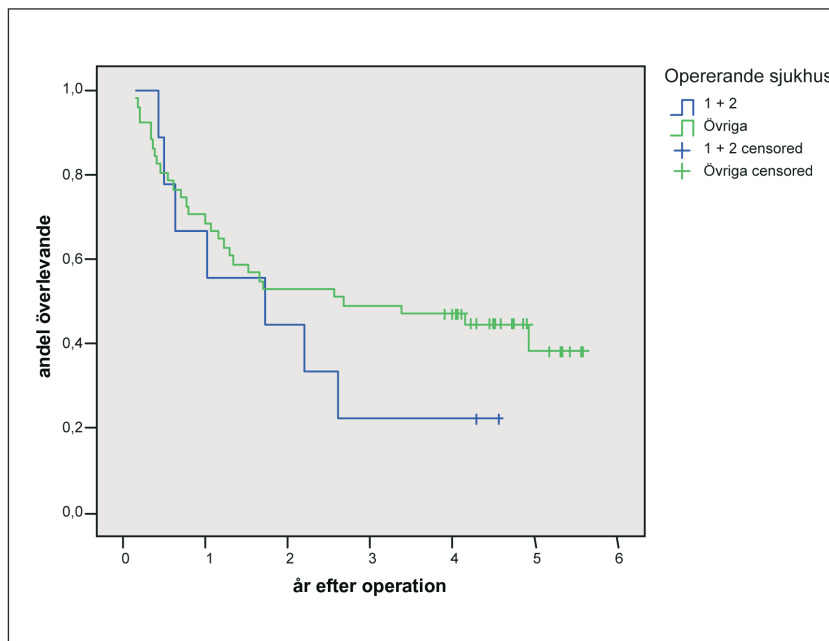
Efter diagnosen kommer frågan om multidisciplinär bedömning och preoperativ antitumoral behandling. Det multidisciplinära förfarandet i sig ger inte bra resultat om kirurgin sviktar – se figur 1 som visar regional befolkningsbaserad överlevnad vid magcancer under olika perioder. Ett kirurgiskt programarbete förbättrade överlevnaden mellan de två första perioderna, men sedan två sjukhus övergått till SFÖAK:s begränsade lymfkörteldissektion kompletterad med multidisciplinär bedömning för-
sämrades resultaten i de senare perioderna. Deras resultat avvek från den övriga

BEFOLKNINGSBASERAD REGIONAL ÖVERLEVAD VID MAGCANCER



Figur 1. Regional befolkningsbaserad överlevnad vid ventrikeltumor under olika tidsperioder. Förbättringen mellan period 1 och 2 följs av försämring.

ÖVERLEVAD VID MAGCANCER, SPARSAM JÄMFÖRT MED UTÖKAD KÖRTELDISEKTION



Figur 2. Befolkningsbaserad överlevnad vid ventrikeltumor i upptagningsområdena för de två sjukhus (1+2) som begränsade körteldisektionen (blå) och övriga regionen (grön).

regionens (figur 2), och förklarade helt de försämrade resultaten.

Nu har indicier kommit på att tilläggsbehandlingarna blivit effektivare. Vi erinrar oss de tre huvudstrategier som tidigare beskrivits i denna tidning¹: pre-

och postoperativ kemoterapi i Europa efter den brittiska MAGIC-studien och den franska FNCLCC-studien, postoperativ radiokemoterapi vid avancerade stadier efter den amerikanska INT-0116-studien, eller postoperativ kemote-

rapi med uteslutande av stadium I med läkemedlet S1 i Japan.

MAGIC rörde esofagogastrisk cancer men säkerställde inte nyttan vid distal ventrikeltumor, och behandlingsregimen var så toxisk att många patienter inte tål den. Förhoppningen att den preoperativa kemoterapi ökade andelen resektioner i botande syfte kom på skam. Bland annat italienarna vid kongressen var därför tveksamma till regimen. En tysk studie av preoperativ behandling vid ren ventrikeltumor fann inte heller någon fördel vad gäller överlevnad eller resektionsfrekvens.

FNCLCC-studien förbättrade båda dessa resultat, men hade bara 14 procent distala gastrektomier och 25 procent ventrikeltumor. De senare hade ingen nytta av tilläggsbehandlingen.

INT-0116-studiens goda resultat med postoperativ radiokemoterapi vid högre stadier av magcancer står sig efter mer än tio år. Dock förbättrade inte behandlingen prognosen vid diffus histologi eller efter utökad så kallad D2-körteldisektion, i motsats till vad vårt vårdprogram tror. Nederländare har också studerat postoperativ radiokemoterapi, där tillägg av sådan till kirurgi av olika omfattning jämförts med den mindre omfattande D1- respektive D2-armarna utan tilläggsbehandling i en tidigare randomiserad kontrollerad studie av operationsmetodik.

Tillägget var värdefullt efter D1-ingreppet, men betydelselöst efter de större D2-ingreppen. Det var dock gynnsamt vid mikroskopiskt icke radikal operation. Strålningens värde som tillägg till postoperativ kemoterapi efter korrekt D2-disektion studerades i en asiatisk randomiserad kontrollerad studie som uteslöt stadium I. Den förlängde recidivfri överlevnad signifikant enbart vid körtelmetastaser, och därför omfattar nu en ny studie den kategorin.

KEMOTERAPI OCH KIRURGI

Postoperativ kemoterapi efter D2-disektion har studerats i randomiserade kontrollerade studier i Asien. En fluorouracilprodrug med två modifierare, S1, gavs från och med stadium II med goda resultat och är nu standard i Japan, trots tveksamheten i att i förtid avbryta studien och uppföljningen. Vårt vårdprogram anger att medlet inte kommer

"De kirurger som skapar praxis håller sig till endera tumör i ventrikel eller esofagus, eftersom ingen behärskar båda."

att registreras i väst, men det är nu godkänt i Europa. Högre toxicitet begränsar dock doserna, och vi måste se om effekten då består. En liknande koreansk studie för stadium II och högre förbättrade också recidivfrihet och överlevnad.

I Sverige pågår den nederländska CRITICS-studien som i en arm kombinerar MAGIC- och INT-0116-strategi. Vid kongressen kritiserade två tidigare chefer för WHO:s magcancercentrum dess upplägg, men den kanske kan belysa om vardagskirurgi påverkas bättre av blandstrategi än av enbart kemoterapi – tyvärr medtas också stadium I och kirurgisk kontrollarm saknas.

Laparoskopiska resektioner avhandlades. Det finns fler metaanalyser än goda randomiserade jämförelser av dem med laparotomier, och ingreppet saknar bra stöd vid magcancer över stadium T1. Körteldissektionen var underlägsen vid laparoskopiska ingrepp när den värderats, dock tydde fall-kontrollstudier på att vana händer kan få samma femårsöverlevnad i stadium I.

Med våra svårigheter att beskriva körteldissektion i vårdprogram måste vi akta oss för att i Sverige införa en metod som försvårar utförandet av den. I en koreansk randomiserad kontrollerad studie dubblerades för övrigt läckagefrek-

vensen efter laparoskopiska ingrepp, trots en extrem högvolymskirurgi.

Som ett inlägg i debatten om nivåstrukturer kan nämnas att det i Stockholm var de mindre sjukhusen och det tidigare Karolinska sjukhuset i Solna som införde utökad körteldissektion och förbättrade sina resultat, i ett av sjukhusens upptagningsområde till det europeiska rekordet drygt 30 procent befolkningsbaserad femårsöverlevnad.

På kongressen diskuterades operationsvolym och resultat, där tre av fem studier inte fann något samband. De två positiva var asiatiska med mycket hög gräns mellan låg och hög volym. Jätteheter för magcancer ansågs inte överlägsna men kostar mera, och kvalitetshöjande riktlinjer ansågs bättre än centralisering.

Kongressrönen stödde alltså Haglunds välgrundade principiella bedömning².

Resektionens omfattning vid tumörer över stadium T1 diskuterades inte mycket. Vårdprogrammet är extremt konservativt och anger att två centimeters marginal räcker vid distal cancer.

Vill du hålla dig uppdaterad med Cancernyheter från OIS?

Varje vecka lägger vi samman de nyheter vi snabbt upp i cancerområdet och sammanställer detta i ett enkelt nyhetsbrev. Detta för att du snabbt ska kunna hålla dig uppdaterad på vad som sker inom ditt eller angränsande områden. Du får på ett överskådligt sätt information om nya forskningsrön, avhandlingar, rapporter och läkemedelsnyheter mm. Vi har tillhandahållit denna tjänst i drygt tre år.

Om du också vill få tillgång till nyhetsbrevet skickar du oss ett mail med dina uppgifter: Namn, befattning, arbetsställe till redaktionen@pharma-industry.se så ordnar vi detta. Ett annat alternativ är att gå in på webbplatsen onkologiisverige.se och fylla i formuläret där. (Tjänsten är såklart gratis)

Vi ser fram emot att hålla dig uppdaterad!

Onkologi i sverige
den oberoende
tidningen för
svensk cancervård

Onkologi i Sverige, Tyra Lundgrens väg 6, 134 40 Gustavsberg,
Tel 08 - 570 10 520, Fax 08 - 570 10 521, email redaktionen@pharma-industry.se, www.onkologiisverige.se

Internationellt anser några att distansen ska styras av histologin, som dock trots biopsier inte är väl känd preoperativt, medan jag följt WHO-centrums regel om två centimeter för välvgränsad, fem centimeter för diffust avgränsad och total gastrektomi för skirrös cancer.

MARUYAMAINDEX

Alla möten betonar adekvat körteldissektion, trots att randomiserade kontrollerade studier i Storbritannien, Nederländerna och Italien nedtonat vikten av utökad körteldissektion. Dock lanserades för ett dussin år sedan ett Maruyamaindex, som summerar sannolikheten för lymfkörtelmetastaser i de lymfkörtelstationer (1–12) som inte dissekerats vid ett ingrepp. Sannolikheten beräknas med det så kallade Maruyamaprogrammet.

I programmet matar man in tumör- och patientkaraktistika och får förväntad incidens av metastaser (se ref. 3 för exempel) i de viktigaste av de körtelstationer som är så svåra för våra vårdprogram att hålla ordning på, först sexton stycken men senare nästan dubblade i antal.

Index påverkas förutom av kirurgin också av tumörkaraktistika men är en oberoende prognosfaktor, och i den nederländska studien som hade minst dålig operationsteknik fann man först ingen skillnad vad gäller överlevnad men bättre prognos vid lågt index, som ju är ett mått på adekvat kirurgi. Senare analys av studien visar nu att D2 på lång sikt ökar den cancerspecifika överlevnaden. Slutligen har en nyare positiv kirurgisk studie tillkommit.

Också andra nationer i väst har svårt med D1 och D2. Japanerna har därför ändrat definitionerna och definierar dissektionsnivåerna D1+ och D2, som båda har olika omfattning vid total eller distal gastrektomi. Körtlar vid a. gastrica sin. ingår alltid vid D1, och SFÖAK:s extrema kirurgiska riktlinjer mellan 2008 och 2012 var nog unika i att godkänna D0-ingrepp (där dessa och andra ventrikelnära körtlar kvarlämnades) och att ha avvikande definition. Jag har sett dödsfall i körtelrecidiv efter ingrepp på universi-

tetssjukhus, där man följt programmet och delat artären ventrikelnära.

Portvaktsskörtlar är svårdefinierade på grund av alternativa spridningsvägar och överhoppade tumörnära körtlar, och man avrådde därför vid kongressen från metoden eller ansåg att en hel portvaktsskörtelstation skulle avlägsnas.

SPLENEKTOMI, BURSEKTOMI, MM

Den nederländska studien krävde resektion av pankreasvansen och splenektomi i vissa fall av D2-dissektion. Momettet ökar dödligheten i ovana händer, men Maruyama ersatte det ofta med sin pankreasbevarande dissektion som jag fick goda erfarenheter av. Om mjälten behöver tas bort för att avlägsna körtlar i mjälthilus undersöks i Japan i en studie, som utesluter tumörer med växt cirkulärt, utmed curvatura major eller upp i esofagus. Resultat väntas under 2014.

För ingreppet talar att en betydande minoritet av övre tredjedelens tumörer i stadium T2 eller högre har metastaser i mjälthilus som ibland botas, och att ett par lågkvalitativa studier antytt överlevnadsfördelar. Mot det talar ökad mortalitet i allmänt bruk, dock inte hos Maruyama.

Vid accidentell splenektomi i samband med distal gastrektomi har för övrigt magcancerkirurger nu lärt sig att spara korta magsäcksartärer för att behålla en viss ventrikelficka.

Japansk bursektomi som avlägsnar delar av bukhinnan studeras nu med en randomiserad kontrollerad studie. Interrimsanalys visade färre bukhinnerecidiv och en osignifikant överlevnadsfördel efter tre och fem år utan tydlig skillnad vid T1-2a-tumörer, men vid T2b-4 var riskkvoten för död 1,6 utan bursektomi.

Ingreppet anses inte kunna göras bra laparoskopiskt. För bursektomi talar bättre möjlighet att göra D2-körteldissektion och färre bukhinnerecidiv. Mot talar att den inte är nödvändig för D2, ökar blodförlust och operationstid i ovana händer, och har obevisad effekt. Som en kompromiss föreslogs tills vidare bursektomi vid serosagenombrott på ventrikeln baksida.

Efter distal gastrektomi föredrog enligt en enkät så gott som alla magcancerkirurger Rouxslångerekonstruktion, i motsats till vårdprogrammets förslag om rekonstruktionsmetoden Billroth II. I mina händer försenades nog patientens födointag en kort tid med slyngan, men patienterna fick mycket sällan dumpingbesvär. En nackdel är att metoden tycks öka den risk för gallstensbildning som i synnerhet total gastrektomi ändå ger.

PATOLOGISK-ANATOMISK DIAGNOS

Efter operationen kommer svar på mikroskopisk undersökning och stadiindelning. Ny TNM-version kommer 2016 och reviderar n-stadierna och stadiindelningen av kardiaccancer. Eventuellt kvoterar körtelmetastaser: 4 sjuka av 15 avlägsnade körtlar är ett ogynnsammare fynd än 4 av 37. Ett olöst problem är att n-faktorn påverkar prognosen mer vid T1-tumörer än vid T4. M1 blir uppdelad i positiv cytologi vid buksköjning, ickeregional körtelspridning, hematogen respektive peritoneal spridning. Lymfatisk och venös invasion är svåra att skilja åt och standardisering saknas. De faktorerna ingår därför inte.

Ett råd till vår kommande kirurggeneration är att den funderar över T-faktorer utanför TNM-systemet. Ska man tro på titlar, talförhet och tillhörighet eller värdera talang, träning och track record? Åk ut och delta i möten så får ni hjälp att välja auktoriteter och utvecklas i yrket – det kostar liv om vi inte följer utvecklingen!

REFERENSER

1. Gunvén P: Magcancer. Kirurgi bestämmer stadierspecifik prognos. *Onkologi i Sverige* 2008; 4: 14-20.
2. Haglund U, Troëng T. Operationsresultat handlar inte bara om volym. *Läkartidningen* 2013; 110: CCFW
3. Gunvén P: Magcancerkongress i Krakow, Polen. Stadipegledning i den sjunde TNM-klassifikationen. *Onkologi i Sverige* 2009; 5: 143-48.

PETER GUNVÉN, DOCENT, STOCKHOLM
PETER.GUNVEN@IVO.SE



Xofigo är ett alfapartikelemitterande läkemedel som är avsett för behandling av vuxna med kastrationsresistent prostatacancer (CRPC) med symtomatiska skelettmetastaser och inga kända visceral metastaser.



Strålande* nyhet!

Förlänger överlevnad.¹
Målsöker skelettmetastaser.¹

Xofigo (radium Ra-223-diklorid): Först med att förlänga överlevnad vid CRPC genom selektiv verkan på skelettmetastaser^{1,2}

- **3,6 månaders förlängd medianöverlevnad**
(14,9 månader jämfört med 11,3 månader för placebo;
HR = 0,695; 95 % CI: 0,581–0,832)¹
- **5,8 månaders fördröjning i mediantid till första symtomatiska skelettrelaterade händelse**
(15,6 månader jämfört med 9,8 månader för placebo;
HR = 0,66; 95 % CI: 0,52–0,83)²
- **1 minuts intravenös injektion var 4:e vecka. Fast serie med 6 injektioner.¹**

* Alfapartikelemitterande läkemedel

Xofigo (radium Ra-223-diklorid) 1000 kBq/ml injektionsvätska, lösning. För intravenös användning. **Rx, EF, V10XX03.**

Indikation: Behandling av vuxna med kastrationsresistent prostatacancer med symtomatiska skelettmetastaser och inga kända visceral metastaser.

Farmakoterapeutisk grupp: V10XX03, radiofarmaceutiska terapeutika, diverse.

Varning och försiktighet: Diarré, illamående och kräkningar. Xofigo kan ge benmärgssuppression med trombocytopeni och neutropeni varför blodstatus måste kontrolleras före behandling. Radiofarmaka ska endast tas emot, användas och administreras av behörig personal i ändamålsenliga lokaler. Administrering av radiofarmaka kan utgöra en risk för andra personer på grund av extern strålning eller kontamination från spill av urin, feces, uppkastningar.

Med tanke på de potentiella effekter på spermatogenesis som är förknippade med strålning, bör män rådas att använda effektiva preventivmetoder under och upp till 6 månader efter behandling med Xofigo.

Kontraindikationer: Det finns inga kända kontraindikationer till behandling med Xofigo.

Läs produktresumén för fullständig information

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

Datum för senaste översyn av SPC: November 2013.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

L.SE.11.2013.1055

Referenser: 1. Xofigo® (radium Ra-223-diklorid) solution for injection produktresumé (SPC). November 2013. 2. Parker C, et al. NEJM. 2013;369(3):213-23.

Bilbo & Co

L.SE.01.2014.1114 Januari 2014



Bayer HealthCare

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

 **Xofigo®**
radium Ra 223 dichloride
SOLUTION FOR INJECTION



55:E ASH-MÖTET, NEW ORLEANS, 7–10 DECEMBER 2013

Nya selektiva terapier på hematologikongressen

Immunterapi med genetiskt modifierade T-celler (CTL019-celler) har nu visat sig effektiv även mot vissa terapieresistenta lymfom. En ny metod förbättrar resultaten vid haploida stamcellstransplantationer. Nya selektiva och skonsamma läkemedel mot KLL kan på sikt eliminera behovet av cytostatikabehandling. Det var några av rönen bland den mängd forskningsresultat som presenterades på den 55:e kongressen för ASH, American Society for Hematology – världens största hematologiska konferens – som här refereras av läkaren och medicinskribenten **Anders Nystrand**.



Michael Kalos

ASH-mötet i New Orleans samlade hela 22 500 deltagare från 113 länder. Ungefär hälften kom från USA, och 206 från Sverige. Även abstraktantalet var imponerande, totalt 4 650 accepterade.

Immunterapi mot cancer hamnade nyligen högst på tidsskriften Sciences tio-i-topp-lista över de främsta vetenskapliga genombrotten under år 2013. En viktig form av sådan immunterapi är infusioner med genetiskt modifierade T-celler som angriper maligna och normala CD19-positiva celler.

Redan på ASH-mötet i Atlanta 2012 presenterades sensationellt goda effekter av denna behandling mot refraktär kronisk lymfatisk leukemi (KLL) och akut lymfatisk leukemi (ALL). Tolv patienter som hade sviktat på all tidigare terapi hade då behandlats, och nio av dessa svarade mycket bra på T-cellsinfusionerna.

FORTSATTA FRAMGÅNGAR MED CTL019

Även på ASH-mötet i New Orleans var immunterapi med genetiskt modifierade T-celler (CTL019-celler) i fokus, och nu rapporterades om fortsatta framgångar. Hittills har mer än 75 patienter behandlats, inte bara leukemipatienter utan även

patienter med vissa former av refraktära lymfom. Resultaten är fortsatt anmärkningsvärt goda. Sammantaget har cirka två tredjedelar av patienterna svarat mycket bra på T-cellsinfusionerna. Och hittills har behandlingen alltså bara getts till mycket svårt sjuka patienter, vars övriga terapimöjligheter varit helt uttömda.

Tekniken innebär i korthet att autologa T-celler insamlas genom leukoferes och modifieras med ett lentivirus som kodar för anti-CD19 scFv (single-chain variable fragment) kopplade till 4-1BB- och CD3-z-signalerande domäner.

De genförändrade T-cellerna expanderas och aktiveras ex vivo genom att de exponeras för anti-CD3/CD28. Modifieringen av T-cellerna innebär bland annat att deras naturliga "bromsar" för att gå till attack stängs av. Resultatet blir CTL019-celler som angriper maligna och friska CD19-positiva celler och som också har förmåga att föröka sig in vivo, det vill säga sedan de infunderats i patienterna.

CTL019-celler kan riktas mot vilken tumörcell som helst som uttrycker cellyteantigenet CD19. De infunderade cellerna består av både cytotoxiska T-celler och centrala minnes-T-celler, som behåller sina funktioner även in vivo. Man har beräknat att varje infunderad CTL019-cell, liksom var och en av dottercellerna, i genomsnitt kan döda mer än tusen tumörceller. Det är anledningen till att de ibland också kallas "seriemördarceller".

LÄRT SIG HANTERA BIVERKNINGAR

- Uppdaterade resultat av behandling med CTL019-celler mot KLL och ALL sammanfattades av **Michael Kalos, PhD**,

Department of Pathology and Laboratory Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, USA.

I den första KLL-studien (UPCC-04409) uppnådde fyra av fjorton patienter komplett respons (CR) och är fortfarande tio månader senare i komplett remission. Ytterligare fyra patienter uppnådde partiell respons (PR), medan sex patienter inte svarade på behandlingen. Den andra KLL-studien (UPCC-03712) omfattar arton patienter. Tre av dessa uppnådde CR och är efter två månader fortfarande i komplett remission, och ytterligare fyra fick partiell respons. Elva patienter svarade inte alls på behandlingen.

I den pediatrikska ALL-studien (CHP-959) ingår 22 barn. Nitton av dessa, 86 procent, uppnådde CR och fjorton av dem har nu varit i komplett remission i mer än tre månader. Tre av barnen svarade inte alls på behandlingen. I den vuxna ALL-studien (UPCC-04409) uppnådde samtliga fem CR, och efter fyra månader var fyra av dem fortfarande i komplett remission. CTL019-cellerna gavs i samtliga fall som monoterapi, det vill säga ingen av patienterna i dessa studier fick någon annan antileukemisk behandling strax före, under eller efter infusionerna.

Den här tuffa behandlingen har förstås ett pris, men enligt Michael Kalos har man lärt sig att hantera biverkningarna. Alla patienter drabbas av cytokine release syndrome (CRS) och macrophage activation syndrome (MAS), men det kan effektivt motverkas genom behandling med IL-6-receptorblockerande antikroppar (tocilizumab). Samtliga patienter som svarat på behandlingen har också drabbats av B-cellsplasi, som kan hanteras med substitutionsterapi (gammaglobulin etc). Tumour lysis syndrome (TLS) kan komma 20–50 dagar efter infusionen och kan kräva intensivvård.

– Behandling med CTL019-celler har visat sig fungera anmärkningsvärt bra för en stor del av patienter med refraktär KLL och ALL, sammanfattar Michael Kalos.

– Det finns en klar relation mellan behandlingsresultat och expansion av CTL019-celler in vivo. De patienter som hade den största in vivo-expansionen av infunderade T-celler hade mycket stor chans att uppnå CR och varaktig remission. Hos en av de först behandlade patienterna, som fortfarande är i komplett remission, har vi uppmätt fungerande CTL019-celler så länge som tre år efter infusionen.

– De patienter som fick en mindre robust T-cellsexpansion in vivo uppnådde partiell respons, medan de som inte fick någon mätbar expansion av CTL019-celler inte alls svarade på behandlingen. En viktig uppgift för fortsatta studier är därför att kartlägga orsakerna till att vissa patienter inte får någon bestående T-cellsexpansion in vivo och därmed inte svarar på behandlingen, säger Michael Kalos.

• De goda resultaten av CTL019-celler till barn med refraktär ALL kommenterades av **Stephan Grupp**, MD, PhD, Director of Translational Research, Center for Childhood Cancer Research, The Children's Hospital of Philadelphia; Professor of



Stephan Grupp

Pediatrics, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, USA.

Hela 86 procent av de barn (19 av 22) som behandlades uppnådde komplett respons. Ett av barnen hade T-cells-ALL som, ovanligt nog, uttryckte cellyteantigenet CD19. Fem av de barn som uppnådde komplett remission drabbades senare av återfall, därav ett barn där de återkommande leukemicellerna visade sig vara CD19-negativa.

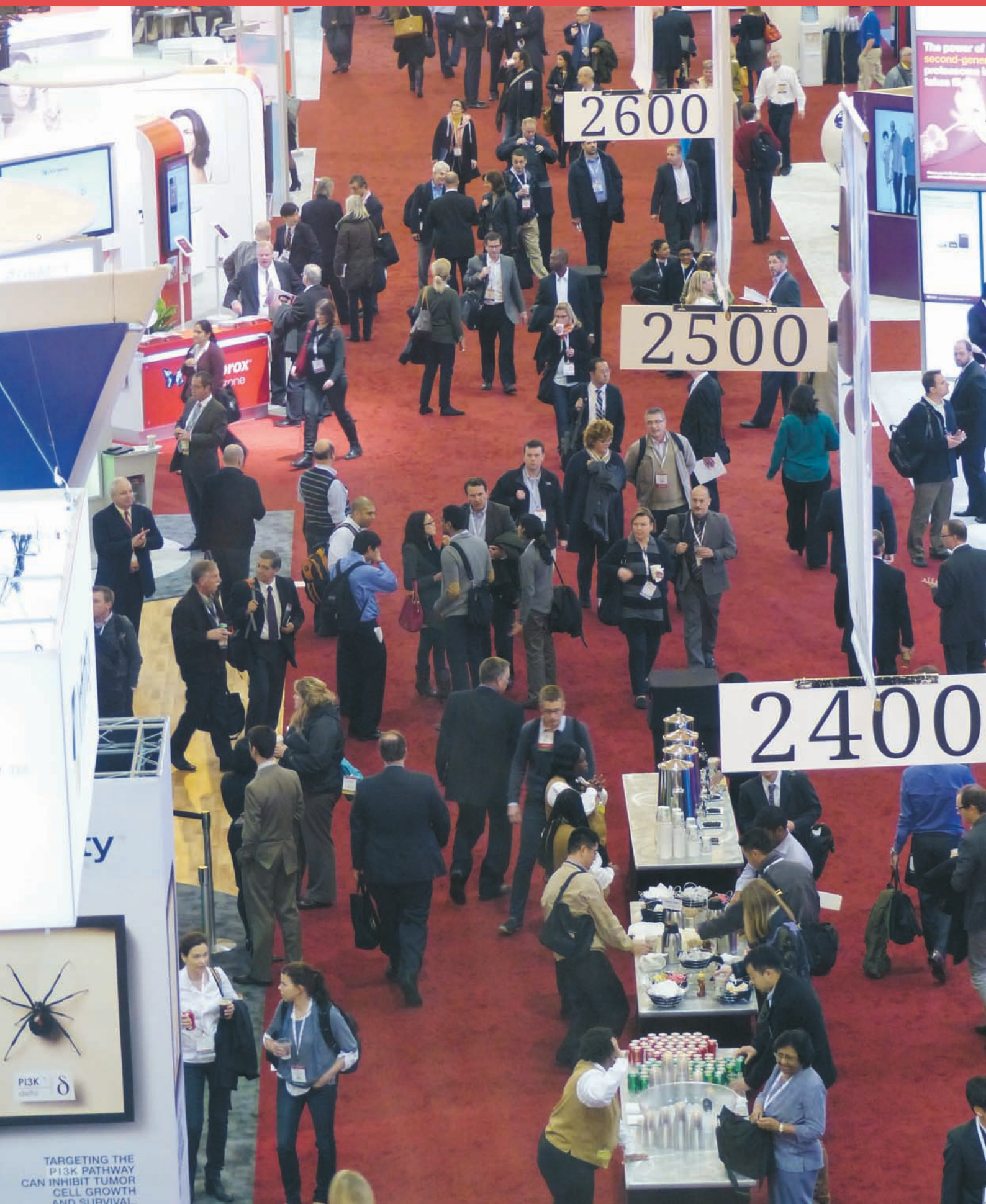
Orsakades detta av behandlingen, det vill säga utvecklade de CD19-positiva leukemicellerna resistens och förändrades så att de så småningom blev CD19-negativa?

– Det fanns vissa farhågor för det, men när vi eftergranskade de tidiga proverna visade det sig att patienten hade CD19-negativa leukemiceller även före behandlingen, svarar Stephan Grupp. När de CD19-positiva cellerna dödades tog dessa tumörcellskloner över och ledde till återfallet.

– Som helhet är vi mycket uppmuntrade av de goda resultaten i denna patientgrupp, där alla tidigare behandlingar misslyckats. I början fanns farhågor för att CTL019-cellerna bara skulle överleva en begränsad tid, men senare data visar att de infunderade T-cellerna kan expandera kraftigt in vivo och därmed under lång tid hålla sjukdomen i schack.

Kan behandling med CTL019-celler betraktas som ett av de hittills största genombruten för immunterapi?

– Ja definitivt, kanske inte det allra största men absolut ett av de största, svarar Stephan Grupp. Men det behövs förstås



2600

2500

2400



PI3K
delta 8

TARGETING THE
PI3K PATHWAY
CAN INHIBIT TUMOR
CELL GROWTH
AND SURVIVAL.



James Kochenderfer

ytterligare uppföljningar för att utvärdera de långsiktiga effekterna. Nu planeras större multicenterstudier i både USA och Europa. En förhoppning är att den här behandlingen ska kunna ersätta stamcellstransplantation för vissa patienter.

- Behandling med CTL019-celler har nu också prövats mot olika former av refraktära lymfom. Data från tretton patienter redovisades av **James Kochenderfer**, MD, Experimental Transplantation and Immunology Branch, Center for Cancer Research, NCI, NIH, Bethesda, Maryland. Åtta av patienterna hade aggressiva storcelliga B-cellslymfom och de fem övriga varierande B-cells maligniteter.

Sex till sju dagar före infusionerna med CTL019-cellerna behandlades patienterna med cyklofosamid, och en till fem dagar före dessutom med fludarabin. Efter behandlingen med CTL019-cellerna uppnådde sex av patienterna komplett respons och ytterligare sex partiell respons. Hos en patient bromsades förloppet och sjukdomen hölls stabil. Patienterna hade tidigare i genomsnitt fått tio behandlingar, och till exempel progredierat på cytostatikaregimerna R-CHOP, R-ICE och R-GDP. En patient med refraktärt mediastinalt B-cellslymfom hade före behandlingen massiva tumörhärddar, som var helt försvunna nio månader efter infusionerna med CTL019-celler.

– Det här är den första rapporterade framgångsrika studien med CTL019-celler mot kemorefraktära primära mediastinala B-cellslymfom och diffusa storcelliga B-cellslymfom, kommenterar James Kochenderfer. Det är mycket lovande att denna behandlingsform visat sig livräddande för vissa patienter med dessa tumörformer som sviktat på alla andra terapier.

Särskilt värdefullt är det för patienter med storcelliga B-cellslymfom som ofta inte är så lämpliga kandidater för stamcellstransplantation.

– Vi hoppas så småningom kunna gå vidare och testa CTL019-celler även mot vissa behandlingsresistenta solida tumörer, säger James Kochenderfer.

”Behandling med CTL019-celler är ett av de hittills största genombrotten för immunterapi.”

FÖRBÄTTRADE STAMCELLSTRANSPLANTATIONER

- **Alice Bertiana**, MD, Pediatric Hematology/Oncology and Transfusion Medicine, IRCCS Bambino Gesù Children’s Hospital, Rom, Italien, berättade om en ny metod för att förbättra resultaten vid haploida stamcellstransplantationer.

Transplantation med haploidentiska (”halvmatchande”) blodstamceller kan vara en bra möjlighet för patienter som inte kan få en fullt matchande donator. Tidigare har dock denna behandling, jämfört med transplantation från en fullt matchande donator, inneburit ökad risk för exempelvis GVHD, allvarliga infektioner och återfall.

Alice Bertiana och hennes forskargrupp har nyligen utvecklat en metod där de i laboratoriet modifierar haploidentiska blodstamceller i syfte att förbättra behandlingsresultaten. Alfa/beta-T-celler och CD19-positiva B-celler avlägsnas från transplantatet, eftersom det framförallt är dessa som kan resultera i GVHD. Mogna NK-celler och gamma/delta-T-celler lämnas däremot kvar, eftersom de kan motverka återfall och skydda mot infektioner.

De testade metoden på 29 flickor och 16 pojkar mellan 0,9 och 17,9 år (medianålder 10,1 år), 35 hade ALL och 10 AML. Donator var antingen mamman (25) eller pappan (20). Alla patienter transplanterades när de var i morfologiskt komplett remission.

Transplantation av sådana selektivt modifierade ”halvmatchande” donatorstamceller visade sig ge lika goda resultat som stamcellstransplantation från en fullt matchande donator. Den leukemifria överlevnaden efter 36 månaders uppföljning var 77 procent, medan 19 procent drabbades av återfall. Den transplantationsrelaterade mortaliteten var 4 procent, det vill säga två patienter, och de avled inom 60 dagar efter stamcellstransplantation.

– Vår studie visar att modifierad haploid stamcellstransplantation är ett bra alternativ för patienter som inte kan få en matchande donator. Denna metod kan därmed göra denna potentiellt livräddande behandling tillgänglig för en betydligt större patientgrupp än tidigare, summerar Alice Bertiana.



Alice Bertiana



Yvette Kasamon

VIKTIG MÖJLIGHET FÖR ÄLDRE PATIENTER

• **Yvette Kasamon, MD**, Associate Professor of Oncology, Johns Hopkins Kimmel Cancer Center, Baltimore, USA, presenterade en studie som visar att haploida ("halvmatchande") benmärgs- eller stamcellstransplantationer kan ge goda resultat även i relativt hög ålder (70–75 år).

– Hematologiska maligniteter drabbar framför allt äldre personer, men för dessa har haploida benmärgstransplantationer hittills medfört ökade risker, till exempel för GVHD, säger Yvette Kasamon. I vår studie behandlade vi 273 patienter mellan 50 och 75 år med en modifierad form av benmärgstransplantation där vi reducerat behandlingens intensitet. Dagarna före transplantationen gavs såväl cyklofosfamid som fludarabin, och fyra dagar efter återigen cyklofosfamid och även tacrolimus.

– Vi vet att cyklofosfamid efter haploid benmärgstransplantation minskar riskerna, men hittills har vi haft få data om äldre patienter, fortsätter Yvette Kasamon. De flesta patienterna i vår studie hade olika former av lymfom eller akut leukemi. Tio procent var mellan 70 och 75 år, 46 procent mellan 60 och 69 år och 44 procent mellan 50 och 59 år.

Donator var antingen en förstegradsläkting eller ett halvsyskon (haploidentisk för HLA-A, B, Cw, DRB1, DQB1). Uppmuntrande nog blev resultatet ungefär detsamma i alla åldersgrupper. Medianuppföljningstiden var 2,1 år, och den uppskattade progressionsfria överlevnaden efter två år var 39 procent för åldersgruppen 50–59 år, 36 procent för 60–69-åringar och 39 procent för 70–75-åringar. Den beräknade totala överlevnaden (OS) var 51 procent (50–59 år), 56 procent (60–69 år) respektive 39 procent (70–75 år). Även risken för GVHD var låg i alla grupper, för samtliga patienter tre procents risk för akut GVHD grad 3–4 och tolv procents risk för kronisk GVHD efter ett år.

– Resultaten visar att hög ålder inte längre är något hinder för framgångsrik behandling med haploid benmärgstrans-

plantation med reducerad intensitet, sammanfattar Yvette Kasamon. Såväl överlevnaden som toxiciteten visade sig jämförbar med transplantationer med helmatchad donator.

– Eftersom många äldre patienter saknar en lämplig matchande syskondonator kan haploida benmärgstransplantationer bli ett ännu mer attraktivt behandlingsalternativ för denna grupp.

”OPTIMAL BEHANDLING VIKTIGAST”

• Studier har visat att den tuffa cytostatika- och strålbehandlingen i samband med stamcellstransplantation kan ha negativ inverkan på vissa kognitiva funktioner.

– Vi undersökte hur intensiteten av transplantationsrelaterad cytostatikabehandling och strålning påverkar olika kognitiva funktioner, berättar **Smita Bhatia**, MD, Professor, Department of Population Sciences, Center for Cancer Survivorship, City of Hope, Duarte, Kalifornien, USA.

I studien ingick 194 patienter som genomgick olika former av stamcellstransplantation och 98 matchande friska kontrollpersoner. Före transplantationen och 6, 12 respektive 24 månader efter densamma undersöktes olika kognitiva funktioner på ett standardiserat sätt (ett tvåtimmars testbatteri omfattande 14 neurokognitiva tester som utvärderar åtta domäner, till exempel olika typer av minne och finmotorik). Dessutom mättes före transplantationen den relativa längden av telomera hos de patienter som fick allogen stamcellstransplantation, eftersom en hypotes är att korta telomerer innebär ökad risk för försämrad kognitiv funktion.

Resultaten visade att de patienter som genomgick stamcellstransplantation med full intensitet försämrades mer i kognitiva funktioner än de som fick reducerad cytostatika- och strålbehandling i samband med transplantationen. Den sistnämnda gruppens testvärden skilde sig inte nämnvärt från den friska kontrollgruppens.

– Studien visade också att telomerförkortning före stamcellstransplantation är förenad med sämre kognitiv funktion efter behandlingen, säger Smita Bhatia. Detta observerades dock bara hos kvinnor. Vi vet sedan tidigare att cytostatika och strålning påskyndar förslitningen av telomera och att bland annat hjärnans gliaceller är känsliga för telomerförkortning.

Vilka slutsatser kan dras av studien? Finns det skäl att generellt minska intensiteten av cytostatika- och strålbehandlingen på grund av risken för kognitiv försämring?

– Nej, det viktigaste för patienten är att få optimal behandling i samband med stamcellstransplantation, svarar Smita Bhatia. Men det är viktigt att kliniker är medvetna om vilka patienter som befinner sig i riskzonen för kognitiv försämring och att man kan erbjuda dessa olika former av kognitiv träning efter behandlingen. Möjligen kan man också utarbeta preventiva strategier som motverkar den kognitiva försämringen.



Smita Bhatia

”Modifierad haploid stamcellstransplantation är ett bra alternativ för patienter som inte kan få en matchande donator.”

• En variant av behandling med CTL019-celler (se ovan) har nu också använts för att behandla kvarstående B-cells malignitet efter allogen stamcellstransplantation. Men i stället för att genmodifiera och sedan infundera autologa T-celler används här förändrade T-celler från de friska stamcellsdonatorerna.

– B-cells maligniteter som kvarstår trots allogen stamcellstransplantation behandlas ofta med infusioner med oförändrade lymfocyter från donatorn, säger **James Kochenderfer**, MD, forskare vid Experimental Transplantation and Immunology Branch, Center for Cancer Research, National Cancer Institute, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA.

Effekten av detta är dock osäker och förenad med ökad sjuklighet och dödlighet på grund av GVHD.

– Vi försökte förbättra behandlingen genom att genetiskt modifiera T-celler från patientens stamcellsdonator så att de kraftigt attackerar CD19-positiva B-celler och sedan infundera dessa i patienten, säger James Kochenderfer.



Valentin Goede

Tekniken är alltså densamma som för behandling med CTL019-celler, men i det här fallet blir behandlingen allogen i stället för autolog. I studien ingick tio patienter som hade kvarstående aggressiv B-cells malignitet trots att de hade fått många cytostatikakurer och dessutom en eller flera allogena stamcellstransplantationer. Patienterna fick ingen annan anticancerterapi än infusionerna med de förändrade T-cellerna från donatorn.

Tre av patienterna uppnådde betydande sjukdomsregression, och en av dessa är fortfarande i komplett remission nio månader efter behandlingen. Hos en fjärde patient var sjukdomen stabil elva månader efter infusionen. Ingen av patienterna drabbades av GVHD, och de mest framträdande biverkningarna var feber och lågt blodtryck, som försvann inom två veckor.

– Detta visar att små mängder av allogena CTL019-celler från donatorn kan åstadkomma remission även hos patienter med högst behandlingsresistenta B-cells maligniteter efter allogen stamcellstransplantation – och detta utan att orsaka GVHD, säger James Kochenderfer.

– Denna metod är mycket lovande för att behandla kvarstående sjukdom efter transplantation, och i vidare studier ska vi nu försöka optimera behandlingen.

NYA SELEKTIVA LÄKEMEDEL MOT KLL

• Utvecklingen av nya och mer selektiva läkemedel mot KLL fortsätter. Nu finns ett flertal substanser som blockerar viktiga signalvägar för tumörcellerna och som tycks vara både mer effektiva och betydligt skonsammare än traditionell cytostatikabehandling.

– En vanlig kombinationsbehandling mot KLL är i dag kemoterapi plus den monoklonala antikroppen rituximab, som angriper antigenet CD20 på ytan av KLL-cellerna, säger **Valentin Goede**, MD och klinisk forskare vid Department of Internal Medicine and Center of Integrated Oncology, University Hospital Cologne, Tyskland.

– Rituximab har dock sämre effekt mot KLL än mot vissa andra cancerformer, och cytostatika som används i kombination med rituximab tolereras oftast inte så bra av äldre patienter. Obinutuzumab (GA101) är en ny monoklonal antikropp som också attackerar CD20 och som enligt preliminära studier kan ha kraftigare antileukemisk effekt än rituximab.

– I en fas III-studie jämförde vi effekterna av antikroppsläkemedlen rituximab och obinutuzumab hos äldre KLL-patienter som även har andra sjukdomar, fortsätter Valentin Goede.

Studien omfattade 781 patienter, vars medianålder var 73 år. Den första gruppen (333 patienter) fick obinutuzumab i kombination med klorambucil, den andra gruppen (330 patienter) fick rituximab plus klorambucil och den tredje gruppen (118 patienter) behandlades bara med klorambucil. Medianobservationstiden var 23 månader.

Det visade sig att obinutuzumab i kombination med klorambucil var det klart bästa alternativet med en progressionfri överlevnad (median) på 26,7 månader, jämfört med 15,2 månader i den grupp som fick rituximab plus klorambucil. Den totala svarsfrekvensen (ORR) var också högre i obinutuzumab/klorambucil-gruppen, 78 procent jämfört med 65 procent i rituximab/klorambucil-gruppen. Motsvarande siffror för komplett respons var 21 respektive 7 procent. Biverkningarna var i stort sett likartade i de båda grupperna.

– Resultaten tyder på att obinutuzumab är en mer effektiv CD20-antikropp mot KLL än rituximab, säger Valentin Goede. Förhoppningsvis kan behandling med denna bidra till att minska den mängd cytostatika som behövs för att få en verklig kombinationsterapi, vilket skulle minska toxiciteten för patienten.

– Vi kommer att under en längre uppföljningsperiod utvärdera dessa resultat, men fynden talar redan nu för att obinutuzumab kan komma att ersätta rituximab som första linjens behandling av äldre KLL-patienter.

HOPPFULLT FÖR HÖGRISKPATIENTER

• En annan KLL-fas III-studie presenterades av **Richard Furman**, MD, Assistant Professor in Hematology and Oncology; Weill Cornell Medical College, New York.

Idelalisib är en ny oral kinashämmare, den första i sin klass, som selektivt målsöker deltaisoformen av PI3K-(fosfoinositid-3-kinas)-enzymet. Detta enzym har stor betydelse för aktivering och överlevnad av tumörceller vid KLL och andra lågggradiga B-cells maligniteter.

I studien ingick 220 KLL-patienter (medianålder 71 år) som redan hade fått ett flertal standardbehandlingar och som inte bedömdes tåla ytterligare cytostatikakurer. Hälften av



Richard Furman

patienterna fick två gånger dagligen en kombination av idelalisib plus rituximab och den andra hälften (kontrollgruppen) fick i stället rituximab plus placebo.

Efter 24 veckors uppföljning hade de patienter som behandlades med kombinationen idelalisib/rituximab signifikant bättre progressionsfri överlevnad (93 procent) jämfört med de patienter som fick rituximab och placebo (46 procent). Även den totala svarsfrekvensen (ORR) var högre i idelalisib-gruppen, 81 procent jämfört med 13 procent i kontrollgruppen. Biverkningarna var huvudsakligen jämförbara mellan de båda grupperna.

– Studien visar att kombinationen idelalisib och rituximab är klart överlägsen rituximab och placebo, kommenterar Richard Furman. Resultaten är särskilt uppmuntrande eftersom de gäller en grupp högriskpatienter som tidigare blivit tungt behandlade och därför inte kan få ytterligare kemoterapi.

– Tack vare den goda effektiviteten och den låga risken för toxicitet tror vi att denna behandling kan komma att användas till alla KLL-patienter och att den har potential att eliminera behovet av cytostatikabehandling.

• Även två fas I-studier med nya läkemedel mot KLL presenterades. Ian Flinn, MD, PhD, Director, Hematologic Malignancies Research Program, Sarah Cannon Research Institute, Nashville, USA, redogjorde för en fas I-studie med en oral PI3K-hämmare, IPI-145, som inte bara attackerar PI3-kinasets deltaisoform utan även dess gammaisoform.

– Vår studie tyder på att IPI-145 är en mycket potent PI3K-hämmare som tycks tolereras väl och har visat lovande



Ian Flinn

resultat mot behandlingsrefraktär KLL, kommenterar Ian Flinn. I fas I-studien användes doser mellan 8 mg och 75 mg två gånger dagligen. Det tycks som om 25 mg x 2 är en optimal dos, och denna dos kommer att användas i en kommande fas III-studie.

”FLERA ALTERNATIV – ANGENÄMA PROBLEM”

• John Seymour, PhD, Director, Department of Hematology, Peter MacCullum Cancer Centre, Melbourne, Australien, presenterade en fas I-studie med ABT-199, en oral selektiv hämmare av Bcl-2.

– I vår studie ingick 56 patienter med behandlingsresistent KLL eller SLL (småcelligt lymfom), berättar John Seymour. ABT-199 gavs som monoterapi i dagliga doser som varierade mellan 150 och 1 200 mg.

– De preliminära resultaten är mycket uppmuntrande, den totala svarsfrekvensen var 84 procent, och 23 procent av patienterna uppnådde komplett respons. Även patienter med högrisk-KLL, till exempel de med 17p-deletion och fludarabin-refraktär KLL, hade en total svarsfrekvens över 80 procent. Vissa patienter drabbades av TLS (tumour lysis syndrome), vilket krävde dossänkningar.

– Vi går nu vidare med en fas II-studie med ABT-199 som monoterapi till KLL-patienter som fått återfall och som har 17p-deletion. Det har även påbörjats kombinationsstudier där ABT-199 ges tillsammans med rituximab eller obinutuzumab till reciderande KLL-patienter.



John Seymour

BTK-hämmaren ibrutinib, de monoklonala antikropparna rituximab och obinutuzumab och nu också PI3K- och Bcl-2-hämmare som alla tycks effektiva mot svåra former av KLL – blir det inte svårt för klinikerna att välja läkemedel?

– Det är angenäma problem, svarar Richard Furman. För patienterna är det en stor fördel att det finns flera selektiva alternativ till kemoterapi. Min förhoppning är att vi helt ska kunna eliminera cytostatikabehandlingen vid KLL till förmån för mer riktade och skonsamma terapier.

– Tack vare att dessa nya substanser i allmänhet har låg toxicitet kan de också med fördel kombineras, och jag tror att sådana kombinationer av selektiva läkemedel kommer att bli framtidens KLL-behandling.

ANDERS NYSTRAND
LEG LÄKARE OCH FRILANSSKRIBENT



pjpharma
jobb.se

Är du intresserad av att arbeta inom läkemedelsindustrin?

Pharmajobb.se är Sveriges ledande rekryteringssajt för tjänster på läkemedelsföretag. Om du är intresserad av att jobba t ex som medicinsk rådgivare, med kliniska prövningar eller med forskning och utveckling är detta en plats att lägga till favoriterna.

Varje vecka skickar vi i ett nyhetsbrev ut de lediga tjänster som publicerats på Pharmajobb.se. Du kan också få annonserna direkt i din mobil via vår app Pharmajobb. Ladda ned den på android-marknet eller i appstore, eller skicka oss ett mail så sätter vi upp dig som prenumerant på nyhetsbrevet. Det är självklart gratis. Välkommen som användare!

redaktionen@pharma-industry.se



O rdet nano i nanomedicin kommer från grekiskans ord för dvärg – nanos. Nanomedicin syftar till den medicinska användningen av nanomaterial som läkemedelsbärare eller som kontrastmedel för radiologiska undersökningar, bland annat för magnetisk resonanstomografi (MR). Definitionsmässigt brukar man beteckna material med en dimension mindre än 100 nanometer ($1\text{ nm} = 10^{-9}$ meter) som nanomaterial¹.

LIPOSOMER, PROTEINER, POLYMERER

De vanligaste nanomaterialen som vi finner i klinik i dag är liposomer, uppbyggda av biokompatibla fosfolipider som är typiskt 100–500 nm stora och kan inkapsla läkemedel i sin kärna eller i lipiddubbellagret. Doxil och Caelyx är exempel på lipidformuleringar som minskar kardiotoxiciteten hos denna typ av antracyklin (doxorubicin) med bibehållen klinisk effekt².

Ett annat nanopartikelsystem som är uppbyggt av proteiner, albumin, används för formulering av paklitaxel (Abraxane). Abraxane är godkänt för behandling av metastaserande bröstcancer. Kliniska studier för andra indikationer pågår. Den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA har nyligen godkänt denna nanomedicin för behandling av bukspottkörtelcancer. Abraxane har visat både klinisk effekt och minskande biverkningar jämfört med den traditionella formuleringen av paklitaxel (Taxol)³.

Det tredje vanligaste nanomaterialet för framställning av nya nanomediciner, och ett område där mycket forskning inom nanomedicin pågår, är polymera

nanomaterial. Polymerer är organiska material (plast) som vi använder dagligen och som kan sättas samman på liknande sätt som lipider. Dessa byggs oftast av bionedbrytbara material som liknar de material som används i resorberbara suturer.

Alla dessa nanomaterial kan fungera både som läkemedelsbärare och/eller formuleringshjälp för svårslösliga läkemedel som taxaner, samt även genom att skydda läkemedlet från nedbrytning i blodet. Genexol-PM och Xyotax är exempel på polymera nanomediciner i aktuella kliniska prövningar⁴.

A detailed illustration of a cell's interior, showing a large nucleus with a nucleolus and various organelles. Several red blood cells are visible in the cytoplasm. A thin, needle-like structure is shown injecting small, dark, spherical particles (nanomaterials) into the cell. The overall color scheme is dominated by reds and oranges, giving it a biological and somewhat dramatic feel.

”Det är möjligt att få bättre effektivitet hos traditionella läkemedel som doxorubicin genom att styra om var i cellen läkemedlet hamnar med hjälp av nanomaterial.”

På den diagnostiska sidan är magnetiska järnoxidnanopartiklar kliniskt godkända som MR-kontrast, där de ger så kallad T_2 -kontrast eller negativ kontrast. Kring järnoxidnanopartiklarna pågår mycket forskning, både som kombinationsbärare (leverans av läkemedel och diagnostik med MR) och som en metod för lokalisering med magneter eller där magnetfält kan användas för lokal uppvärmning (termisk ablering) med lovande kliniska resultat för hjärntumörer som glioblastoma multiforme (GBM)⁵.



NANOMEDICIN CYTOSTATIKA I CELLEN

STYR RÄTT

Med hjälp av nya formuleringar som bygger på nanomaterial kan man styra cytostatika i cellen så att den får ökad effekt med potentiellt minskade biverkningar. På Institutet för miljömedicin, Karolinska institutet har docent **Andreas Nyström** och hans forskargrupp bland annat visat att det går att behandla läkemedelsresistent bröstcancer med hjälp av nanopartikelformulering av doxorubicin.

POLYMERA NANOPARTIKLAR

Kemoterapi är en av de vanligaste metoderna tillsammans med kirurgi och strålning för att behandla cancer. Modern kemoterapi har inom många områden och indikationer förbättrats dramatiskt de senaste två decennierna, inklusive för bröstcancer. Dock kvarstår att behandlingseffektiviteten kan minska dramatiskt om tumören utvecklar läkemedelsresistens under behandling eller om den redan uppvisar denna fenotyp. Ett flertal mekanismer är inblandade i uppkomsten av resistens, bland annat aktivering av transport- och effluxproteiner, DNA-re-

parationsaktivering och enzymmedierad detoxifiering av läkemedel.

I denna studie har vi inriktat oss på microsomal glutathione transferase 1 (MGST1) då överuttryck av glutathiontransferas (GSTs) i tumörer är kopplat till utvecklingen av läkemedelsresistens⁶. Ett flertal polymera nanopartikelsystem har visats ha effekt på läkemedelsresistent cancer, både *in vitro* och *in vivo*.

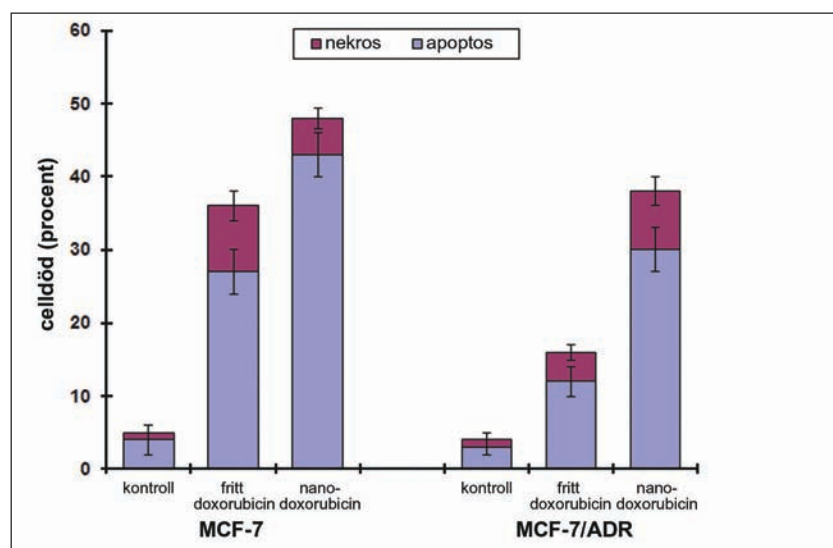
Vi har i en rad studier utvecklat och undersökt effekten av bionedbrytbara polymerpartiklar, specifikt för bröstcancer. Dessa material är baserade på polyestrar med en speciell molekylär arkitek-

tur (dendritisk – trädliknande) som har uppvisat låg till ingen toxicitet i våra studier⁷⁻⁹.

NANOMEDICINERNA LOVANDE

Läkemedelsresistens är och förblir ett väldigt utmanande problem att övervinna i kampen för bättre kemoterapi. Nanoteknik och nanomediciner kan ses som lovande framtida former av behandling, men betydligt mer forskning är nödvändig för att förstå alla de molekylära mekanismer som påverkas av läkemedelsbärare i nanostorlek.

FRITT DOXORUBICIN JÄMFÖRT MED NANOFORMULERAT DOXORUBICIN



Figur 1. Apoptos- och nekros av fritt doxorubicin jämfört med nano-doxorubicin på bröstcancer-celler (MCF-7) och läkemedelsresistenta bröstcancer-celler (MCF-7/ADR).

Källa: Biomaterials, 2013 (ref 10).

I studien har vi visat att MGST1-överuttryckande antracyklinresistenta bröstcancer-celler kan behandlas på ett effektivare sätt med hjälp av polymera nanobärare som kapslar in doxorubicin¹⁰. Dessa nanomediciner var mycket mer effektiva vid betydligt lägre intracellulära doxorubicinkoncentrationer (IC₅₀ 6,3 µM mot 36,3 µM) och inducerade betydligt mer apoptos (31 procent mot 14 procent) jämfört med fritt doxorubicin (figur 1).

Anledningen till den förbättrade effekten i dessa resistenta celler är en kombination av flera faktorer: nanopartiklarna tas upp genom aktiv endocytos, och de förändrar den subcellulära lokaliseringen av läkemedlet i riktning mot ett ökat upptag i mitokondrierna och endoplasmatiska nätverket vilket kan ses i figur 2.

Samtidigt minskar nanopartiklarna uttrycket av MGST1-enzym och orsakar ökad lipidoxidation, högre koncentrationer av reaktiva syreföreningar och en förändring i mitokondriepotentialen, samtidigt som JNK-signalvägen, som bland annat är inblandad i hur celldöd regleras, aktiveras (figur 3). Sammantaget leder dessa effekter till ökad apoptos och total celldöd vid lägre intracellulär koncentration av läkemedel.

Detta visar att det är möjligt att få bättre effektivitet hos traditionella läke-

medel som doxorubicin genom att styra om var i cellen läkemedlet hamnar med hjälp av nanomaterial. Detta är ett intressant koncept som kan studeras vidare för andra cytostatika med liknande verkningsmekanism för att se om det är ett generellt fenomen hos denna typ av nanobärare.

Detta arbete är viktigt inom både nanomedicin och grundläggande cancerforskning eftersom det ger förståelse för hur nanomaterial kan modulera verkningsmekanismer hos läkemedel och i framtiden kan användas för att designa än bättre bärare. De bärare som användes i detta arbete är bionedbrytbara och leder inte till någon toxicitet hos primära celler eller i bröstcancer-cellinjer.

FRAMTIDA STUDIER

Nanopartiklar kan också användas för att styra var i kroppen läkemedel hamnar, med hjälp av proteiner, antikroppar eller antikroppsfragment. Vi vill nu utrusta vårt nanopartikelsystem med målsökande grupper som kan styras specifikt till tumörer för ökad lokal koncentration, samtidigt som vi vill studera andra cytostatika med liknande verkningsmekanism i tumörceller för att undersöka om vi kan uppnå en generell förbättring av denna klass av läkemedel och sedan utforska det vidare i djurmo-

deller av bröstcancer. Arbetet i djurmodeller har startat nyligen.

Nya läkemedelskandidater kan vara ett annat alternativ att formulera så att man kan uppnå liknande nivåer av effektivitet vid en väsentligt lägre koncentration.

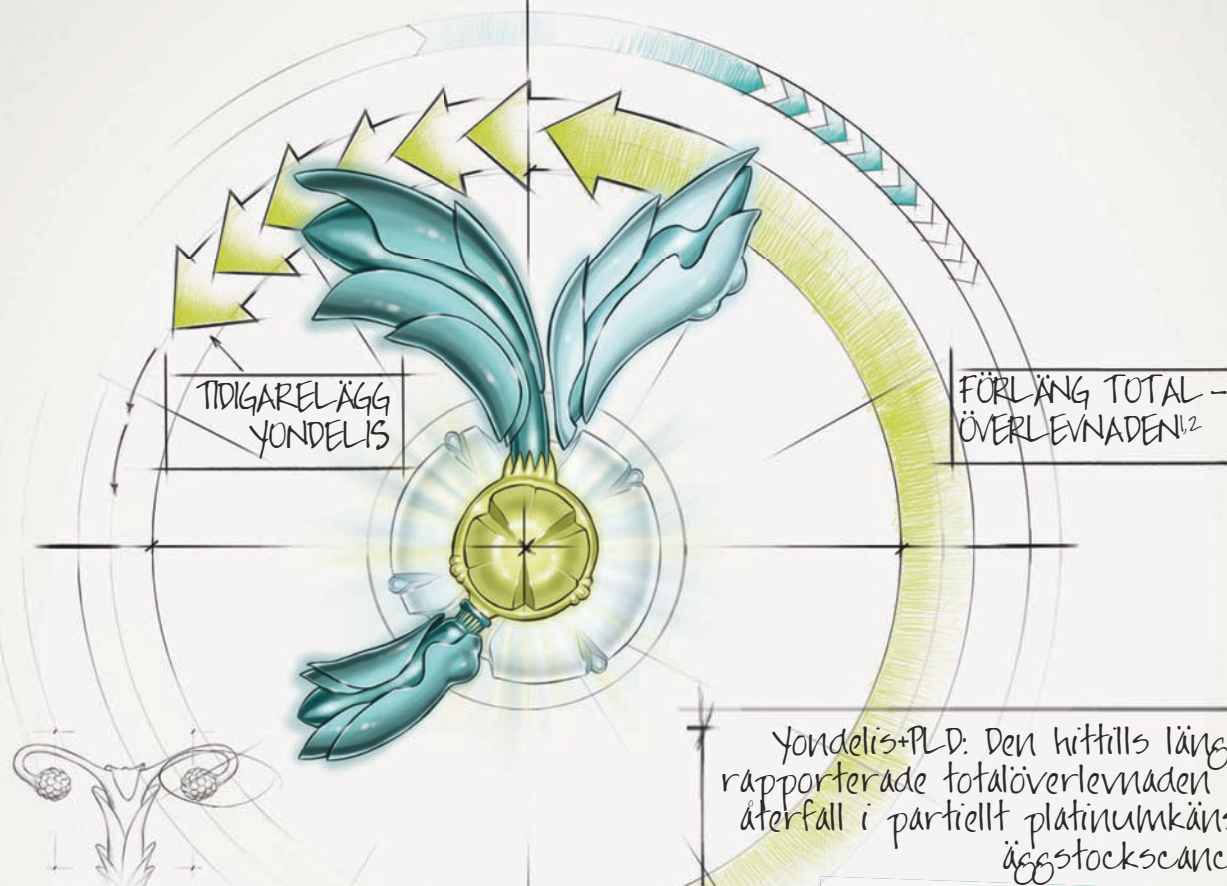
REFERENSER

- Kim, B.Y., J.T. Rutka, and W.C. Chan, Nanomedicine. *N Engl J Med*, 2010. 363(25): p. 2434-43.
- Duggan, S.T. and G.M. Keating, Pegylated liposomal doxorubicin: a review of its use in metastatic breast cancer, ovarian cancer, multiple myeloma and AIDS-related Kaposi's sarcoma. *Drugs*, 2011. 71(18): p. 2531-58.
- Green, M.R., et al., Abraxane((R)), a novel Cremophor((R))-free, albumin-bound particle form of paclitaxel for the treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *Annals of Oncology*, 2006. 17(8): p. 1263-1268.
- Oerlemans, C., et al., Polymeric micelles in anticancer therapy: targeting, imaging and triggered release. *Pharm Res*, 2010. 27(12): p. 2569-89.
- Maier-Hauff, K., et al., Efficacy and safety of intratumoral thermotherapy using magnetic iron-oxide nanoparticles combined with external beam radiotherapy on patients with recurrent glioblastoma multiforme. *J Neurooncol*, 2011. 103(2): p. 317-24.
- Hayes, J.D. and D.J. Pulford, The glutathione S-Transferase supergene family: Regulation of GST and the contribution of the isoenzymes to cancer chemoprotection and drug resistance. *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology*, 1995. 30(6): p. 445-600.
- Zeng, X.H., Y.N. Zhang, and A.M. Nystrom, Endocytic Uptake and Intracellular Trafficking of Bis-MPA-Based Hyperbranched Copolymer Micelles in Breast Cancer Cells. *Biomacromolecules*, 2012. 13(11): p. 3814-3822.
- Zeng, X.H., et al., Hyperbranched Copolymer Micelles as Delivery Vehicles of Doxorubicin in Breast Cancer Cells. *Journal of Polymer Science Part A-Polymer Chemistry*, 2012. 50(2): p. 280-288.
- Feliu, N., et al., Stability and biocompatibility of a library of polyester dendrimers in comparison to polyamidoamine dendrimers. *Biomaterials*, 2012. 33(7): p. 1970-81.
- Zeng, X., R. Morgenstern, and A.M. Nystrom, Nanoparticle-directed sub-cellular localization of doxorubicin and the sensitization breast cancer cells by circumventing GST-Mediated drug resistance. *Biomaterials*, 2013.

TILL PATIENTER MED
ÅTERFALL I PARTIELLT
PLATINUMKÄNSLIG
ÄGGSTOCKSCANCER^{1,2}

TIDIG BEHANDLING MED
YONDELIS^{®*} ▼ + PLD[#]

FÖRE ÅTERBEHANDLING MED PLATINUM
GER FÖRLÄNGD TOTALÖVERLEVNAD^{1,2}



Med 27,7 månaders median
totalöverlevnad då platinum
ges efter Yondelis+PLD ger en
9 månaders överlevnadsvinst⁴

Pharma
Mar

Grupo Zeltia

* Till patienter med återfall i partiellt platinumkänslig äggstockscancer jämfört med PLD.

[#]PLD: Pegylerat liposomalt doxorubicin.

Referenser: 1. Poveda A, et al. Ann Oncol. 2011;22(1):39-48. 2. Kaye SB, et al. Ann Oncol. 2011;22(1):49-58. 3. Sehouli J, et al. Ann Oncol. 2012;23(3):556-62. 4. Colombo N, et al. Int J Gynecol Cancer [Internet]. 2011 Oct [cited 2011 Sep 6];21[suppl 3]:[about 1 p.]. Available from: <http://journals.lww.com/ijgc/Documents/ESGO%202011%20Abstracts.pdf>.

Yondelis, Trabectedin. Pulver till koncentrat för infusionslösning, styrkor 0,25 mg och 1,0 mg. L01CX01, Rx, EF.
Indikation: Yondelis är avsett för behandling av patienter med framskridet mjukdelssarkom, efter terapivikt med antracykliner och ifosfamid eller när dessa läkemedel är olämpliga. Effektdata är huvudsakligen baserade på patienter med liposarkom och leiomyosarkom. Yondelis i kombination med pegylerat liposomalt doxorubicin (PLD) är indicerat för behandling av patienter med återfall av platinumkänslig äggstockscancer.

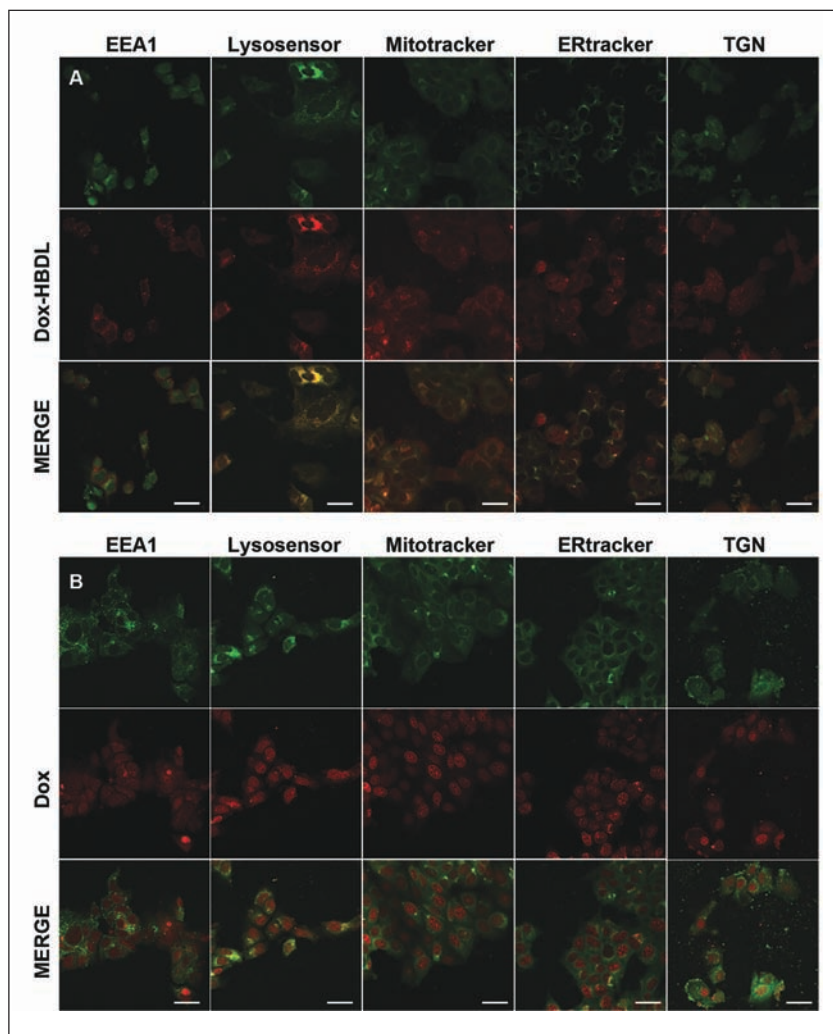
▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Uppdatering av produktresumén 2013-06. För fullständig information se www.fass.se 002YON-SE-2013

Yondelis
trabectedin

sobi

Swedish Orphan Biovitrum AB
112 76 Stockholm, Sweden
www.sobi.com

UPPTAG AV DOXORUBICIN I CELLENS ORGANELLER



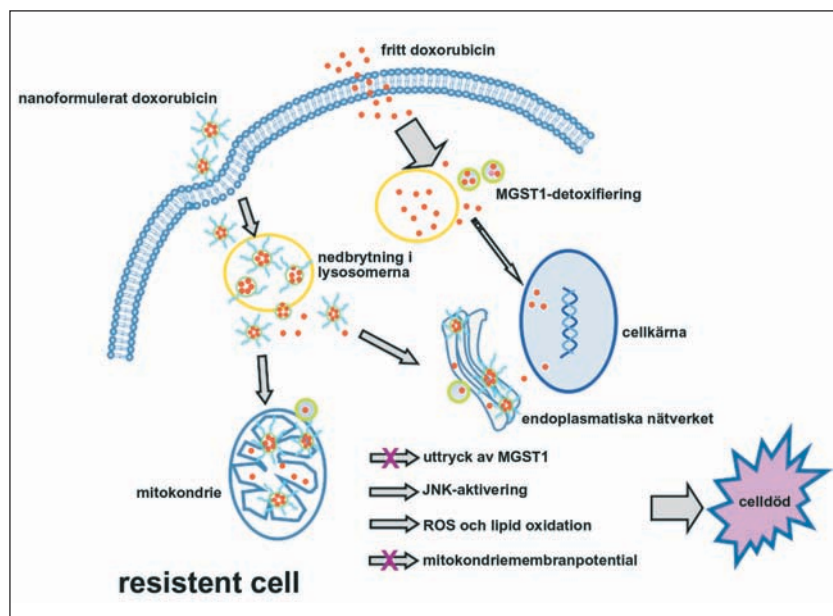
Figur 2. Intracellulär ackumulering av doxorubicin i läkemedelsresistenta MCF-7/ADR-celler efter behandling med dox-nanopartiklar (A) eller fritt doxorubicin (B). Översta raden i A och B representerar uttrycket av de markörer som testades. Samlokalisering av markörernas gröna fluorescens och röda fluorescens (doxorubicin) med lysosomer (lysosensor), EEA1 (tidig endosom markör), ERtracker (endoplasmatiska nätverket), Mitotracker (mitokondriemarkör), och TGN46 (Golgi apparaten) efter tre timmar av behandling, vilket visar att partiklarna lokaliseras i huvudsak till lysosomer, mitokondrier och endoplasmatiska nätverket. Skala = 20 μ m. Källa: Biomaterials, 2013 (ref 10).

FORSKNINGSFINANSIERING

Studien "Nanoparticle-directed sub-cellular localization of doxorubicin and the sensitization breast cancer cells by circumventing GST-Mediated drug resistance" har finansierats med anslag från bland annat Vetenskapsrådet, Kungliga Vetenskapsakademien, Falks stiftelse för bröst- och prostataforskning, Vinnova, Carl Bennet AB, Karolinska institutet och Stiftelsen för strategisk forskning. Ett särskilt tack riktas till Institutet för miljömedicin (IMM) för deras karriärstöd för yngre forskare.

Studien har publicerats i Biomaterials, 2013. Figurerna återges med tillstånd från Elsevier. Artikeln är fritt tillgänglig att ladda ner och läsa på tidskriftens hemsida <http://dx.doi.org/10.1016/j.biomaterials.2013.10.042>.

NANOPARTIKLARNAS UPPTAGSMEKANISM OCH EFFEKT I CELLEN



Figur 3. Sammanfattande mekanism för hur nanopartiklarna (Dox-HBDL) i studien förändrar läkemedelslokaliseringen i cellen och de intracellulära effekter detta har. Förklaring: ROS $\approx$ reaktiva syreföreningar. Källa: Biomaterials, 2013 (ref 10).

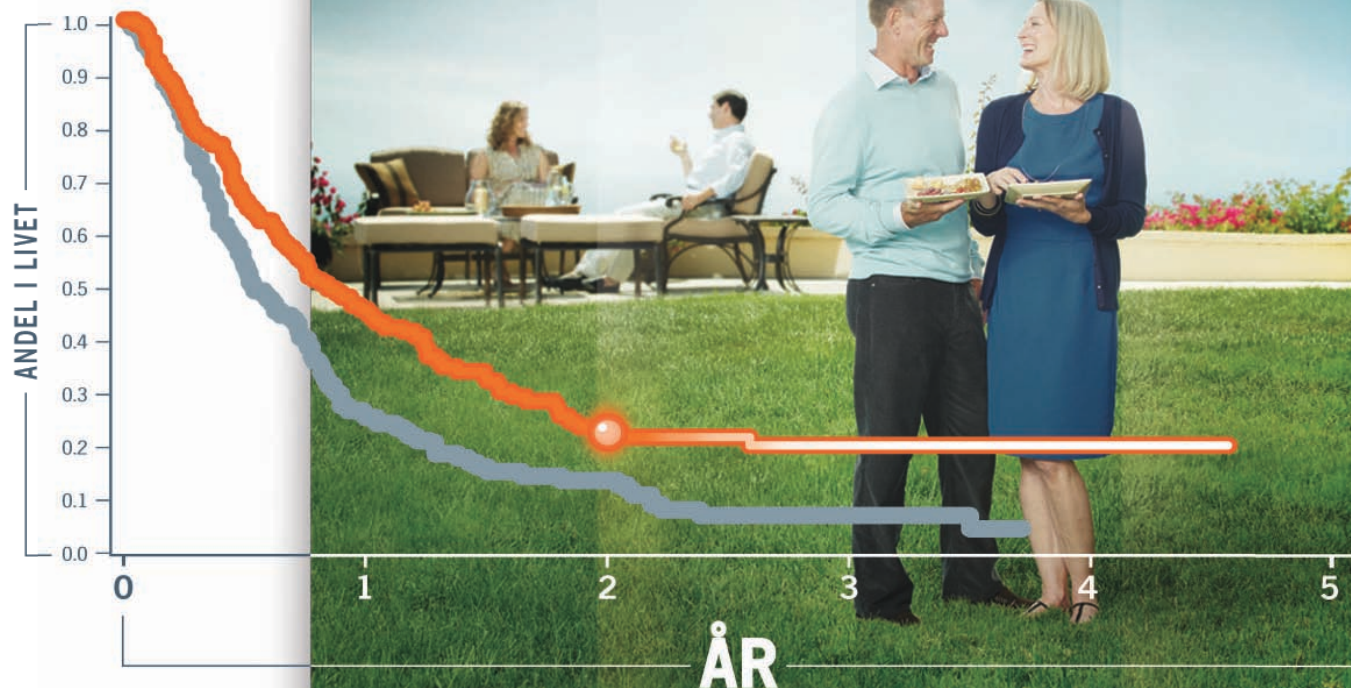
ANDREAS NYSTRÖM, DOCENT, INSTITUTET FÖR MILJÖMEDICIN, KAROLINSKA INSTITUTET, SOLNA
ANDREAS.NYSTROM@KI.SE

FOTO: BILDMAKARNA



Nu godkänd som första linjens behandling till patienter med avancerat melanom

YERVOY® (ipilimumab), för långtidsöverlevnad vid avancerat melanom, nu godkänd att ge i första linjen. Du kan nu ge YERVOY® först!¹⁻⁶



Anpassad efter Hodi. et al 2010

YERVOY® vs. gp100: HR=0.66 (95% CI: 0.51-0.87), $P=0.0026^{*3}$

* Inte justerat för flera jämförelser

— YERVOY® (n=137)
— gp100 (n=136)

Nära fördubbling av överlevnad vid år 1 och år 2 hos förbehandlade patienter¹

46% vs. 25%	1-ÅRS överlevnad¹	24% vs. 14%	2-ÅRS överlevnad¹
----------------------------------	---	----------------------------------	---

och en överensstämmande effekt hos patienter i första linjens behandling¹

49.3%-59.5% (95% CI: 50,1 - 67,8)	1-ÅRS överlevnad¹	32% (95% CI: 20,7-42,9)	2-ÅRS överlevnad¹
--	---	--	---

Indikation

YERVOY® (ipilimumab) är indicerat för behandling av avancerat (inoperabelt eller metastaserande) melanom hos vuxna.

References:

1. YERVOY® Summary of Product Characteristics.
2. Hodi FS *et al.* *N Engl J Med.* 2010;363:711-23.
3. European Medicines Agency Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment Report For YERVOY (ipilimumab) 19 September 2013.
4. Margolin KA *et al.* Abstract submitted to the European Cancer Congress (ECCO-ESMO-ESTRO), 27 Sep-1 Oct 2013, Amsterdam, Netherlands.
5. Patt D *et al.* Abstract submitted to the European Cancer Congress (ECCO-ESMO-ESTRO), 27 Sep-1 Oct 2013, Amsterdam, Netherlands.
6. Eggermont AM *et al.* *Eur J Cancer.* 2011;47:2150-7.

YERVOY (ipilimumab) 5 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning. Antineoplastiska medel, monoklonala antikroppar, ATC kod: L01XC11.

Indikation: YERVOY är indicerat för behandling av avancerat (inoperabelt eller metastaserande) melanom hos vuxna. **Varningar och försiktighet:**

Behandling ska initieras och övervakas av specialisläkare med erfarenhet av cancerbehandling. YERVOY är associerat med inflammatoriska biverkningar till följd av förhöjd eller alltför hög immunaktivitet (immunrelaterade biverkningar). Tidig diagnos av dessa och lämplig behandling är nödvändig för att minimera livshotande komplikationer. **Förpackningar:** 1 injektionsflaska om 10 ml eller 40 ml **Övrig information:** ▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Rx, EF. För fullständig information, se www.fass.se. Texten är baserad på produktresumé: 31 oktober 2013.

Bristol Myers Squibb AB, Tel. 08-704 71 00, www.bms.se



Bristol-Myers Squibb

www.bms.se

YERVOY®
(ipilimumab)
Concentrate for solution for infusion



2013 års SABCS-möte i San Antonio, Texas, i december var ett mycket intensivt möte med spännande presentationer som täckte ett stort spektrum från grundforskning till kliniska studier inom bröstcancer.

- Konferensens höjdpunkt var onekligen metaanalysen om bisfosfonater som adjuvant behandling som gjordes av Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group i Oxford och som presenterades av professor Rob Coleman, University of Sheffield, Storbritannien. Analysen genomfördes med individuella patientdata från 22 randomiserade studier med totalt 17 791 patienter.

Efter tio års uppföljning sågs en statistiskt signifikant reduktion av fjärrmetastaser hos patienter som erhöll en adju-

vant bisfosfonatbehandling (20,9 procent jämfört med 22,3 procent; $p=0,03$). Reduktionen var exklusiv för skelettmetastaser (6,9 procent jämfört med 8,4 procent; $p=0,0009$) då ingen skillnad noterades i uppkomst av fjärrmetastaser utanför skelettet, lokala recidiv eller kontralateral bröstcancer.

I en predefinierad subgruppsanalys konstaterades dessutom att nästan hela effekten fanns hos postmenopausala patienter (rate ratio (RR) = 0,66 för skelettmetastaser). Motsvarande RR för premenopausala var 0,93, vilket är icke signifikant. Anledningen till detta fynd är inte helt klar, men experimentella data tyder på att bisfosfonaternas antitumorala effekt är av betydelse i en östrogenfattig miljö.

Glädjande nog översattes recidivreduktionen efter tio år till en kliniskt och statistiskt signifikant absolut vinst i bröst-

Bisfosfonater förbättrar överlevnaden för postmenopausala kvinnor

Adjuvant bisfosfonatbehandling leder till en signifikant förbättrad överlevnad för postmenopausala kvinnor. Det framgår av en metaanalys som presenterades på SABCS-mötet i San Antonio i december. Bland deltagarna på mötet rådde konsensus om att resultaten är banbrytande och kommer att ändra den adjuvanta behandlingen hos postmenopausala kvinnor med bröstcancer, skriver biträdande överläkare **Theodoros Foukakis**, Karolinska universitetssjukhuset, Solna, som här refererar ett urval av presentationerna vid symposiet.

cancermortalitet för postmenopausala patienter på 3,1 procent (relativ överlevnadsvinst 17 procent) (figur 1). Det bör noteras att man inte såg några skillnader i övrig mortalitet, vilket bekräftar att bisfosfonater är en säker behandling.

Val av preparat (aminobisfosfonat eller clodronat), och dos (hög cancerdos eller låg osteoporosdos) verkade inte ha någon betydelse. Det rådde konsensus bland deltagarna på mötet om att resultaten är banbrytande och kommer att ändra den adjuvanta behandlingen hos postmenopausala kvinnor med bröstcancer.

- Vid HER2-positiv bröstcancer var det stort fokus på dubbelblockadprincipen, det vill säga att blockera HER2-receptorn med en kombination av två målriktade behandlingar,

antikroppen trastuzumab och tyrosinkinashämmaren lapatinib. Professor **Martine Piccart-Gebhart**, Institut Jules Bordet, Bryssel, Belgien, presenterade data från NeoALTTO-studien efter cirka 3,8 års uppföljning. NeoALTTO är en studie med 455 patienter som har behandlats preoperativt med trastuzumab (T), lapatinib (L) eller båda läkemedlen (T+L) i kombination med kemoterapi.

Det har tidigare rapporterats att kombinationsbehandlingen leder till en ökad patologisk komplett remission (pCR), vilket var studiens primära effektmått. Det var dock oklart om den ökade patologiska kompletta remissionen översattes till en förbättrad recidivfri överlevnad (EFS) och total överlevnad (OS).

Den aktuella analysen visar att treårs EFS var 84 procent för T+L-armen och 78 procent för både T- respektive L-armen. Motsvarande tre års total överlevnad var 95 procent, 93 procent och 90 procent. Studien var dock inte dimensionerad för dessa effektmått och samtliga jämförelser var icke-signifikt. Ett intressant fynd var dock att patienter med östrogenreceptornegativa (ER) tumörer verkade ha en större nytta av kombinationen T+L med tre års recidivfri överlevnad på 86 procent kontra 72 procent och 70 procent för T respektive L.

Som vid tidigare neoadjuvanta studier hade patienter med pCR vid operation en signifikant bättre recidivfri överlevnad (86 procent jämfört med 72 procent; $p=0,0003$) och total överlevnad (94 procent jämfört med 87 procent; $p=0,005$) oavsett behandlingsarm och ER-status. Detta bekräftar det prognostiska värdet av pCR och indikerar att pCR är ett robust effektmått även för registrering av nya läkemedel.

- **Sara Hurvitz**, Jonsson Comprehensive Cancer Center, University of California, Los Angeles, USA, presenterade en mindre neoadjuvant fas III-studie (TRIO-US B07) av 130 patienter (stängdes för tidigt på grund av bristande finansiering) med tre armar som vid NeoALTTO (T+L, T respektive L). Skillnaden var dock att anti-HER2-terapin kombinerades med kemoterapi som inte innehöll antracykliner. Till skillnad från NeoALTTO och andra studier kunde man inte se någon förbättring av pCR vid tillägget av lapatinib (L) till trastuzumab (T). Enligt författarna förklaras detta av den ökade toxiciteten som gör att en del av patienterna inte kunde fullfölja lapatinibbehandlingen.

- **Dennis Slamon**, Jonsson Comprehensive Cancer Center, University of California, Los Angeles, USA, presenterade BETH-studien, en randomiserad adjuvant fas III-studie som undersökte tillägget av bevacizumab till standard behandling med trastuzumab och kemoterapi vid HER2-positiv bröstcancer. Drygt 3 500 patienter randomiserades i studien och efter en median uppföljning av 38 månader var den sjukdomsfria överlevnaden (DFS) 92 procent i båda armarna, med eller utan bevacizumab. Det fanns inte heller någon skillnad i total överlevnad. Bevacizumab var väl tolererad, med en förväntad ökad frekvens av hypertoni. I kombination med den tidigare rapporterade BEATRICE-studien vid trippelnegativ bröstcancer som också var "negativ" (Cameron et al, Lancet Oncology 2013) är det nu klart att bevacizumab inte har någon roll att spela som adjuvant behandling i bröstcancer.

- En annan mycket intressant adjuvant studie som presenterades var den italienska GIM2-studien. Med en så kallad "factorial design" randomiserades drygt 2 000 patienter med lymfkörtelpositiva tumörer i fyra armar av adjuvant kemoterapi med antracykliner och taxaner. Hälften av patienterna (två armar) fick så kallad dosstöt behandling (varannan vecka i stället för var tredje vecka) och hälften av patienterna fick ingen 5-fluorouracil (EC i stället för standard FEC).

Professor **Francesco Cognetti**, Instituto Regina Elena, Rom, Italien, visade att den dosstöt behandlingen var väl tolererad, med bra följsamhet och ledde till en förbättring av sjukdomsfri överlevnad från 76 procent till 81 procent ($p=0,002$) och total överlevnad från 89 procent till 94 procent ($p=0,001$) efter en median uppföljning av sju år. Ingen skillnad sågs mellan EC och FEC varken vid sjukdomsfri eller total överlevnad.

- Det var relativt få studier om den lokala behandlingen av bröstcancer (kirurgi och radioterapi) vid årets möte. Professor **Ian Kunkler**, University of Edinburgh, Storbritannien, presenterade resultaten av PRIME-2-studien som undersökt huruvida det är säkert att avstå från adjuvant strålbehandling hos kvinnor över 65 år, med ER-positiva tumörer, mindre än 3 cm i storlek och utan lymfkörtelmetastaser. Hälften av de drygt 1 300 patienter som randomiserades fick ingen adjuvant radioterapi. Efter fem år hade 4,1 procent av dessa fått lokalt återfall mot 1,3 procent av patienter som hade erhållit standard radioterapi ($p=0,002$). Det fanns däremot ingen skillnad i total överlevnad (93,8 procent jämfört med 94,2 procent) och dessutom var enbart 13,5 procent av alla dödsfall orsakade av bröstcancer. I överensstämmelse med den tidigare rapporterad amerikanska CALGB 9343-studien (Hughes et al JCO2013) ansåg författarna att man kan avstå från adjuvant strålbehandling hos äldre patienter med ER-positiva lågrisk-tumörer utan någon negativ inverkan på överlevnaden.

- Två studier som undersökte värdet av att operera primärtumören vid bröstcancer stadium IV presenterades. I en av studierna randomiserades 350 patienter till operation och bröstbestrålning mot ingen lokal behandling. Alla patienter erhöll kemoterapi före randomiseringen. Den lokoregionala behandlingen hade ingen betydelse för den totala överlevnaden ($HR=1,04$; $p=0,79$), förbättrade tiden till lokal progression ($HR=0,16$) men förkortade även tiden till progression av fjärrmetastaser ($HR=1,42$; $p=0,01$). **Rajenda Badwe**, Tata Memorial Hospital, Mumbai, Indien, som presenterade studien föreslog att resultaten ger stöd till Bernard Fishers hypotes att borttagning av primärtumören kan leda till ökad växt av metastaser.

- Sist, presenterade professor **Jack Cuzick**, Queen Mary University of London, Storbritannien, de första resultaten av IBIS-II-studien, en placebokontrollerad studie som undersökte värdet av anastrozol som prevention hos postmenopausala kvinnor ($n=3\ 864$) med hög risk för bröstcancer. Fem års behandling med anastrozol reducerade risken för all bröstcancer med 53 procent (40 mot 85 fall; $p<0,0001$) och invasiv bröstcancer med 50 procent (32 mot 64 fall). Man fann inga oförväntade biverkningar av anastrozol, med en icke signifikant ökad incidens av frakturer 8,5 procent mot 7,7 procent. Studien publicerades online den 12 december av tidskriften The Lancet.

THEODOROS FOUKAKIS, BITRÄDANDE ÖVERLÄKARE, ONKOLOGISKA KLINIKEN, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, SOLNA, THEODOROS.FOUKAKIS@KI.SE



Pamorelin (triptorelin)

Vid behandling av avancerad prostatacancer



1 månad
3 månader
6 månader

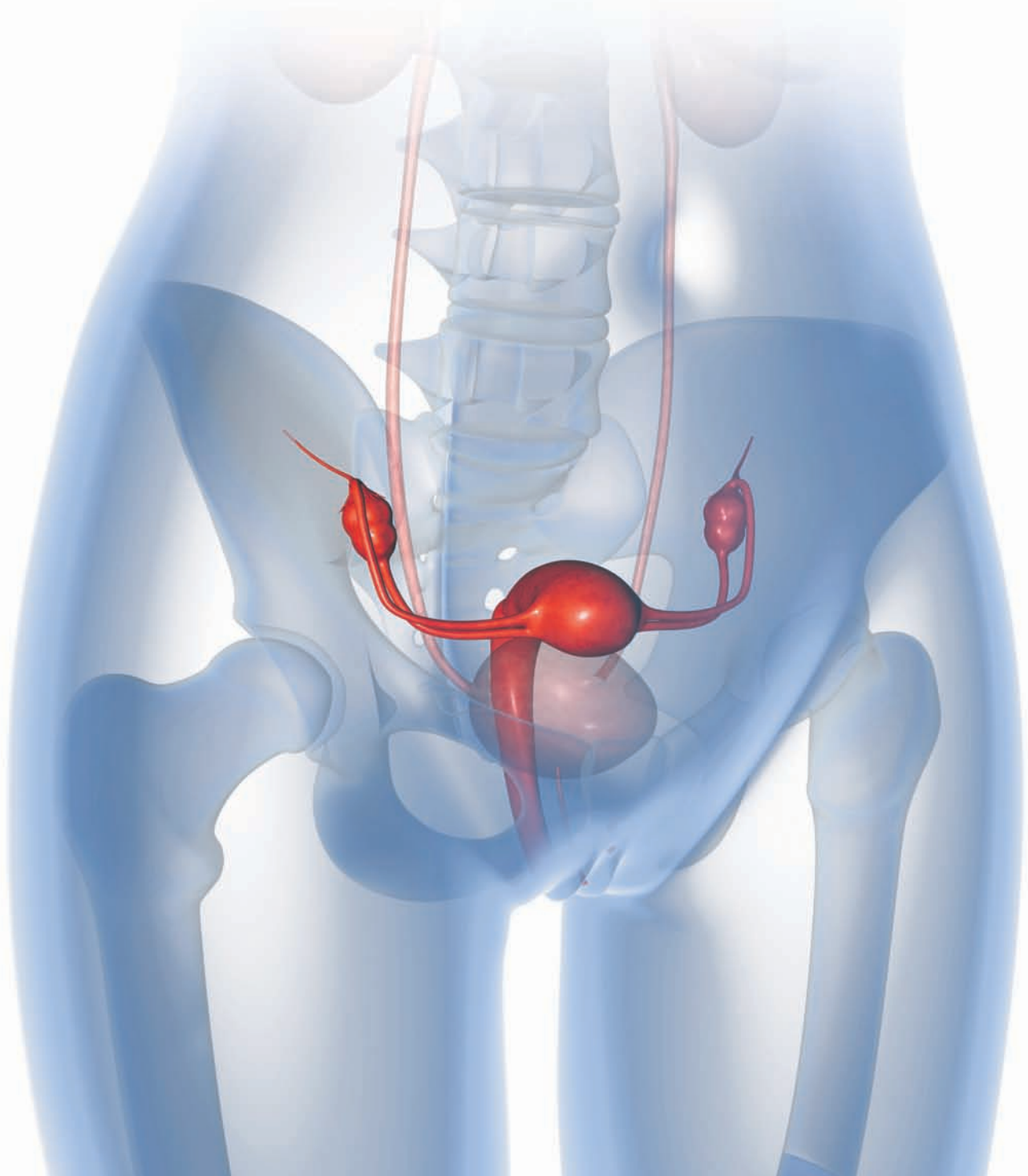
3,75mg
11,25mg
22,5mg

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

Olika former av epiteliala ovarialtumörer uppför sig på olika sätt och är mer eller mindre invasiva/aggressiva. I sin avhandling har biomedicinska analytikern **Björn Nodin**, Medicinska fakulteten, Lunds universitetet studerat uttrycket av olika gener och proteiner. Syftet är att för varje tumör kunna ge värdefull information om utveckling, prognos och om den är mottaglig för en viss typ av behandling genom att särskilja och identifiera skillnader i nivåer och uttryck. Här presenterar han sin avhandling.

Skillnader i genuttryck kan bli markör vid ovarialcancer



Incidensen av ovarialcancer är högre i Europa än i resten av världen och varje år insjuknar cirka 750 kvinnor i Sverige. Cancerformen utgör en liten del i förhållande till andra cancerformer men är oproportionellt dödlig på grund av diffusa symtom och en brist på strategier för tidig detektion. Mer än 70 procent av patienterna diagnostiseras i ett avancerat kliniskt stadium och den relativa femårsöverlevnaden för stadium III och IV är i medeltal 35 procent respektive 20 procent¹.

Framförallt har korttidsöverlevnaden för dessa patienter förbättrats efter att den avancerade ovarialcancerkirurgin centraliserats och kirurgen utför i dag en komplett resektion av all tumörväxt.

EPITELIALA TUMÖRER VANLIGAST

Ovarialcancer är till stor del sporadisk men 10–15 procent av patienterna har ärftliga genetiska förändringar som kan predisponera dem för sjukdomen. Etiologin är inte klarlagd men det finns en ökad risk under ovulationen då ytepitelet skadas och repareras. En för hög stimulering av ytepitelet med gonadotropiner, förändrade hormonnivåer av androgener, östrogener och progesteron har också föreslagits som predisponerande faktorer.

Ett antal maligna primära former av ovarialtumörer kan förekomma och i den här studien har vi arbetat med epiteli-ala tumörer, den histopatologiska grupp som utgör cirka 90 procent av all ovarialcancer. De epiteli-ala tumörerna kan indelas i ett antal kategorier varav de vanligaste är serösa tumörer (cirka 60 procent), som utgör merparten, följd av endometroida tumörer (cirka 10 procent), klarcelliga tumörer (cirka 6 procent) och mucinösa tumörer (cirka 3 procent). Dessa olika tumörtyper avspeglar olika sjukdomstillstånd som skiljer sig i fråga om riskfaktorer och klinisk karakteristik (tabell 1)².

Typ I-tumörer är tumörer som är genetiskt stabila, mindre aggressiva och med borderlinetumörer eller endometriosis som förstadium³. Dessa tumörer karakteriseras av B-Raf/K-Ras, PTEN och CTNNB1-mutationer. Till denna grupp räknas lågradiga serösa karcinom, mucinösa karcinom, endometroida karcinom och klarcellskarcinom.

Typ II-tumörer karakteriseras av snabbt växande, höggradiga serösa eller odifferentierade karcinom. Tumörerna är genetiskt instabila med mutationer i TP53 och diagnostiseras ofta i ett avancerat stadium. Det finns en hypotes om att serösa typ II-tumörer kan ha ett ursprung i intraepitelt karcinom i tubans fimbriell del. För att kunna tillgodose en mer

RISKFAKTORER OCH KLINISK KARAKTERISTIK FÖR OLIKA TUMÖRTYPER I OVARIALCANCER

	höggradiga serösa karcinom	låggradiga serösa karcinom	mucinösa karcinom	endometroida karcinom	klarcells-karcinom
riskfaktorer	BRCA1 och BRCA2	?	?	Lynch syndrom	Lynch syndrom
förstadium	intraepitelt karcinom i tuban	Serös borderlinetumör	cystadenom/ borderlinetumör	endometriosis	endometriosis
spridnings-mönster	tidig metastasering till bukhålan	metastasering till bukhålan	oftast begränsad till ovarierna	oftast begränsad till pelvis	oftast begränsad till pelvis
molekylära abnormaliteter	BRCA, p53	BRAF, KRAS	KRAS, HER2	PTEN	HNFI
känslighet för cellgifter	hög	medelmåttig	låg	hög	låg
prognos	dålig	medelmåttig	god	god	medelmåttig

Tabell 1. Av tabellen framgår förutom skillnader mellan fem olika tumörtyper i ovarialcancer även graden av känslighet och vilken prognos de har.

individanpassad behandling är det nödvändigt att kunna särskilja och fördjupa kunskapen om dessa tumörtyper.

IDENTIFIERA OLIKA MARKÖRER

Syftet med denna avhandling, som består av fem delarbeten, har varit att identifiera skillnader i nivåer eller uttryck av olika gener och proteiner i ovarialcancertumörer. Därefter har vi kopplat den informationen till sjukdomsutveckling och prognos, där nivån fungerar som en markör.

En behandlingsprediktiv markör ska medverka till att ge information om sannolikheten att patienten svarar på en specifik behandling. En prognostisk markör ska vara ett hjälpmedel till att särskilja patienter med högre risk för återfall och på så sätt begränsa överbehandling av patienter med lägre risk.

Materialen som användes i studien bestod av 154 fall av ovarialcancer som inträffade i de två populationsbaserade kohorterna Malmö Kost Cancer⁴ och Malmö Förebyggande Medicin⁵ från studiestart till och med 31 december 2007. I ett 30-tal av dessa fall fanns dessutom peritoneala metastaser och histologiskt benigna tubor. Av vävnadsproverna tillverkades tissue microarrays (TMA)⁶, vävnadsmatriser som möjliggör storskaliga immunhistokemiska analyser av proteiner. Vävnad togs också tillvara för extraktion av DNA som användes till att utvärdera förekomst av mutationer i genen KRAS i ovarialcancertumörer och i tubor.

Ovarialcancer är en av de cancerformer som anses påverkas av för lång exponering av könshormoner. Av könshormonerna utövar androgenerna företrädesvis sin fysiologiska effekt via androgenreceptorn (AR), ett protein som finns i cellkärnan. AR fungerar i huvudsak som en DNA-bindande transkriptionsfaktor som reglerar genuttryck vid stimulering.

I ett första delarbete jämfördes AR-nivåer i histologiskt benigna tubor med AR-nivåer i ovarialcancertumörer och peritoneala metastaser. Det prognostiska värdet av AR-nivåer i alla tumörer och i tumörer indelade i olika histologiska typer undersöktes och förhållandet av AR-nivåer till kliniska, histopatologiska och tumörbiologiska parametrar utvärderades.

BÄTTRE PROGNOS MED HÖGA AR-VÄRDEN

Resultaten visade höga nivåer av AR i histologiskt benigna tubor jämfört med låga nivåer i en övervägande del av tumörerna och peritoneala metastaser (figur 1). I den serösa tumörtypen var tumörer med höga nivåer av AR kopplade till en bättre prognos jämfört med tumörer med låga nivåer. Det fanns ingen koppling mellan AR-nivåer och överlevnad i andra tumörtyper.

AR-nivåer korrelerade inte till några konventionella kliniska, histopatologiska parametrar. AR-positivitet korrelerade med östrogenreceptorn (ER) och progesteronreceptorn (PR) i hela kohorten, och det fanns också en korrelation med ER i den serösa tumörtyper.

Det är väl dokumenterat att AR uttrycks i normalt epitel i ovarierna men AR-statusen i tubans epitel är sannolikt beskriven här för första gången. De reducerade nivåerna av AR i ett stort antal tumörer indikerar att en nedreglering av AR kan vara en del i den maligna transformationen.

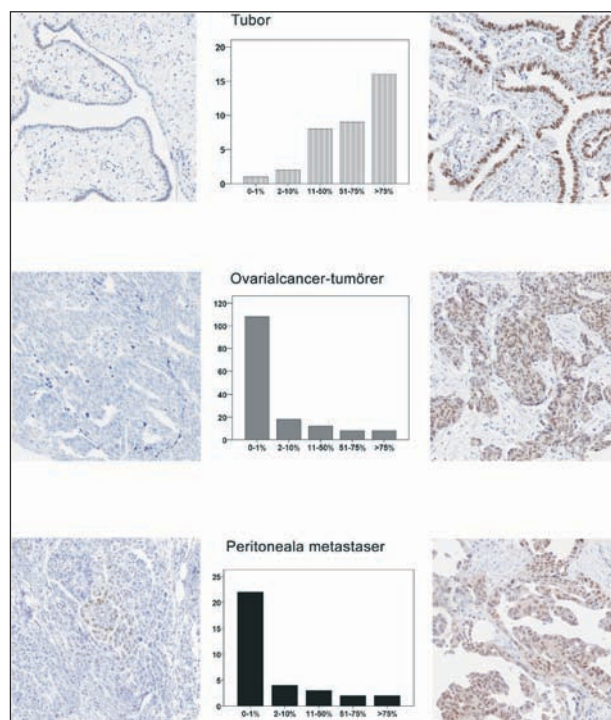
I en aktuell publikation presenterar Kumar et al likvärdiga resultat där de beskriver låga nivåer av AR-gener i ova-

rialcancertumörer i jämförelse med normal ovarievävnad. Studien visade också att det går att särskilja tumörer med god prognos från tumörer med dålig prognos om AR-uttryck kombineras och utvärderas tillsammans med uttryck av två andra gener, CHEK1 och LYN.

Även Butler et al identifierade lägre AR-nivåer i maligna tumörer jämförda med nivåerna i benigna eller borderline-tumörer. Det prognostiska värdet av AR varierar i olika publikationer. Övervägande del avhandlar endast de studerade kohorterna i stort och har inte tagit hänsyn till olika histologiska typer. I en studie med ett förhållandevis stort antal ovarialcancertumörer (n=322) rapporterades höga nivåer av AR i tumörer av serös typ, men det prognostiska värdet för denna tumörtyper analyserades inte.

Även om vi fann en positiv korrelation av ER och PR med AR-nivåer associerade varken ER eller PR med överlevnad i vår studie i motsats till i ett antal andra studier. Lee et al fastställde PR som en oberoende prognostisk faktor men inte AR eller ER och Sieh et al bestämde ER och PR som prognostiska markörer för endometroid och höggradig serös ovarialcancer.

AR-NIVÅER/UTTRYCK I HISTOLOGISKT BENIGNA TUBOR, OVARIALCANCERTUMÖRER OCH PERITONEALA METASTASER



Figur 1. Bilderna till vänster visar immunhistokemiska färgningar med svagt uttryck av AR och bilderna till höger visar immunhistokemiska färgningar av starkt uttryck av AR. Bilderna i mitten visar distribution av antalet infärgade cellkärnor i tubor, ovarialcancertumörer och i peritoneala tumörer. AR-kärnfärgning graderades efter antalet positiva tumörceller i procent (0–1 procent, 11–50 procent, 51–75 procent, >75 procent). AR-uttryck är avsevärt reducerat i ovarialcancertumörer och i peritoneala tumörer jämfört med tubor.

HÖGA RBM3-NIVÅER POSITIVT

I nästa studie arbetade vi vidare med ett protein, RNA-binding motif 3 (Rbm3), som uttrycks när cellen blir utsatt för stress. Rbm3 är involverat i posttranskriptionella processer och binder både till DNA och RNA. Höga nivåer av Rbm3 har visat sig vara förenat med en bättre prognos i ett antal cancerformer och i ovarial cancer oberoende av histologisk tumörtyp. Det finns också ett samband mellan Rbm3-positivitet och cisplatinkänslighet i ovarialcancer cellinjer.

För att öka förståelsen för de molekylära mekanismer som ligger till grund för det positiva prognostiska värdet av Rbm3 jämfördes genprofiler av 285 tumörer med höga respektive låga nivåer av Rbm3 i en "Gene set enrichment analysis" (GSEA). Cellulära processer är oftast reglerade av grupper av gener och genom att använda GSEA är det möjligt att fånga in gener med samma biologiska funktion och kromosomala placering.

Mer än 800 olika gener identifierades och det visade sig att tumörer med höga nivåer av RBM3-genen hade lägre nivåer av gener som kodar för proteiner med viktiga funktioner i cellens försvar mot angrepp på arvsmassan. Tre gener med betydelse för cellens försvar mot DNA-skada identifierades, checkpoint kinase 1 (CHEK1), checkpoint kinase 2 (CHEK2) och minichromosome maintenance 3 (MCM3).

En nedreglering av RBM3 med siRNA-transfektion visade sig ha en positiv effekt på Chek1-, Chek2- och Mcm3-protein-nivåer i en western blot analys. Vi validerade också det prognostiska värdet av Chek1, Chek2 och Mcm3 och både höga gen- och proteinnivåer associerade med en sämre överlevnad. Det prognostiska värdet av Chek1, Chek2 och Mcm3 var inte kopplat till någon specifik histologisk tumörtyp.

Ett antal Chek-hämmare har prövats i kliniska försök och ett antal studier i olika cellmodeller har konstaterat en bättre effekt av cellgifter efter en nedreglering av Chek1. Därför skulle den positiva effekten av det platinumbaserade cellgift som vi demonstrerade i tumör celler med höga Rbm3-nivåer, *in vitro*, kunna härledas till det omvända förhållandet mellan Rbm3 och Chek1/Chek2. Det kan vara en förklaring till att tumörer med höga nivåer av Rbm3 är mer känsliga för cellgiftet cisplatin, eftersom dessa följaktligen har en mer begränsad kapacitet att reparera DNA-skador.

Kumar et al påträffade höga nivåer av CHEK1- och CHEK2-gener i ovarialcancer i ett genuttrycksdataset och Chek1 har också visat sig associera till histologisk grad och cellproliferation i bröstcancer. Högre nivåer av Mcm3 har beskrivits i premaligna tillstånd och i tumörer i jämförelse med motsvarande frisk vävnad och kopplats till dålig prognos i ett antal cancerformer. Vi har också utvärderat det prognostiska värdet av Mcm3 i malignt melanom och det visade sig att Mcm3 var en oberoende markör för dålig prognos med en omvänd koppling till Rbm3.

DACH2 ETT NYTT UNDERSÖKT PROTEIN

I ett tredje delarbete utfördes studier av proteinet dachshund 2 (Dach2), ett protein som aldrig tidigare beskrivits i någon cancerform. Genen påträffades först i *Drosophila melanogaster*, bananflugan, och två homologa gener, dachshund 1 (DACH1) och DACH2 har identifierats hos möss, kycklingar

och människor. Dach1 har studerats i ett antal cancerformer, till exempel bröst-, prostata-, livmoder-, magtarm- och ovarialcancer och det prognostiska värdet har visat sig variera i de olika cancersjukdomarna.

I den här studien jämfördes nivåer av Dach2 i cisplatin-känsliga och cisplatinresistenta ovarialcancer celler. Nivåer av Dach2 analyserades med immunhistokemi i histologiskt benigna tubor och i ovarialcancer tumörer och det prognostiska värdet av Dach2-proteinet validerades i ovarialcancer tumörer.

Analys av Dach2-proteinet i våra vävnadsmatriser visade höga nivåer i tubor och högre nivåer i den serösa tumörtypen jämfört med andra tumörtyper. Höga nivåer av Dach2 i serös cancer var också kopplat till en försämrad överlevnad. Dach2-nivåer i serösa tumörer var inte signifikant kopplat till några kliniska eller tumörbiologiska parametrar. I hela kohorten fanns en positiv korrelation mellan Dach2 och Ki67, Chek1, Chek2, Mcm3, Dach1. Vi fann också högre nivåer av Dach2 i cisplatinresistenta ovarialcancer celler jämfört med cisplatin-känsliga ovarialcancer celler (figur 2).

Låga nivåer eller inget uttryck av Dach1 har visat sig vara förenat med en sämre prognos i ett antal studerade cancerformer. I ovarialcancer har genuttrycksprofiler identifierat höga nivåer av Dach1 i tumörer diagnostiserade i ett avancerat stadium. Högre nivåer av Dach1 har också beskrivits i peritoneala metastaser jämfört med normal, benign och borderline-ovarievävnad.

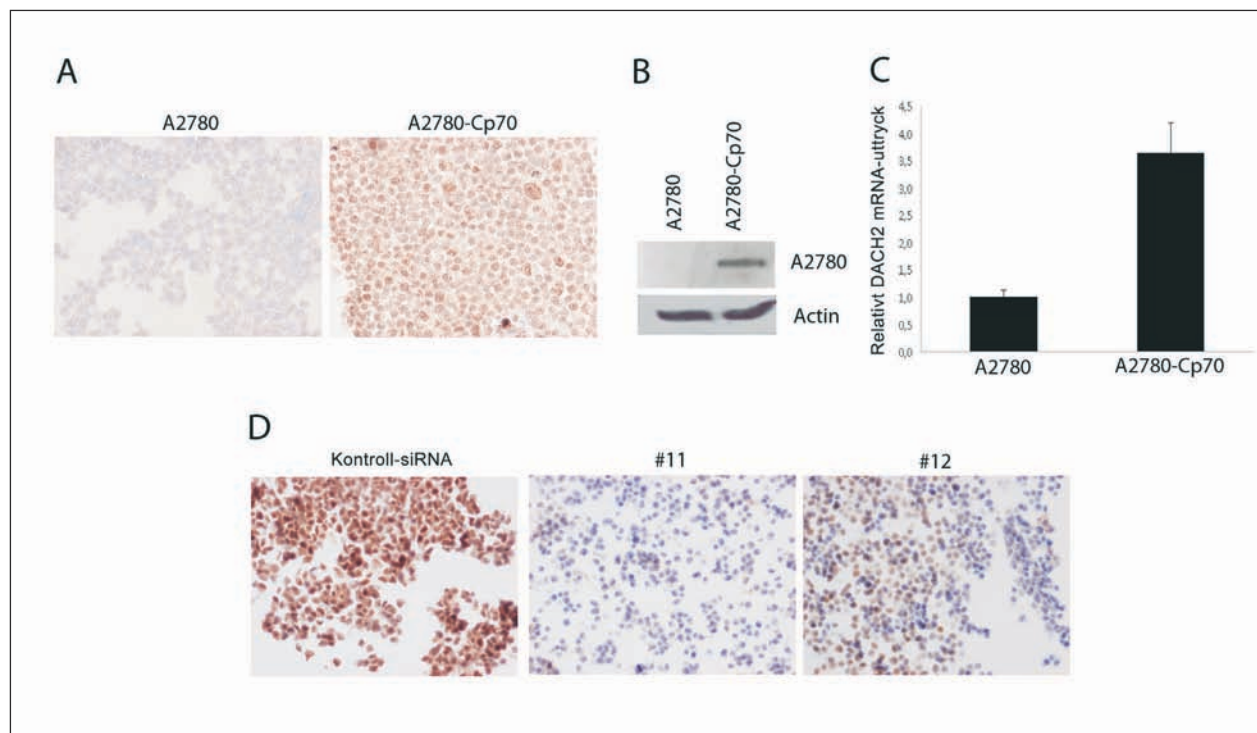
"En prognostisk markör ska vara ett hjälpmedel till att särskilja patienter med högre risk för återfall och på så sätt begränsa överbehandling av patienter med lägre risk."

Vi analyserade Dach1 i vår vävnadsmatris och konstaterade en signifikant korrelation mellan Dach1 och Dach2 men det fanns ingen koppling till överlevnad. Det gick inte att påvisa något samband mellan Dach2 och AR, ER eller PR, men i en senare studie har vi fastställt Dach2 som en positiv prognostisk faktor i bröstcancer starkt kopplat till ER-positiva tumörer.

Andra studier har visat att Dach1 och ER samlokaliseras i bröstcancer och att Dach1 och AR samlokaliseras i normal prostata. Det finns också indikationer på att Dach1 har förmågan att hämma ER- och AR-signaler. Därför skulle ett intressant framtida projekt vara att studera om Dach2-nivåer har någon effekt på endokrin signalering.

Det skulle också finnas ett värde i att studera en möjlig inblandning av Dach2 i respons på cisplatin- och taxane-baserad cytostatika med tanke på korrelationen till proteinerna Chek1, Chek2 och Mcm3 med viktiga funktioner i cellens försvar mot angrepp på arvsmassan. Resultaten visade också förhöjda nivåerna av Dach2 i cisplatinresistenta celler.

DACH2-NIVÅER I EN CISPLATINKÄNSLIG JÄMFÖRT MED EN CISPLATINRESISTENT CELLINJE



Figur 2. En jämförelse av Dach2-nivåer i en cisplatin känslig och en cisplatinresistent cellinje och validering av Dach2-antikroppens specificitet. A/ Höga nivåer av Dach2 i cisplatinresistenta celler (A2780-Cp70) jämfört med cisplatin känsliga celler (A2780) med immunhistokemisk analys. B/ Western blot visar ett distinkt band vid 62 kDa motsvarande den förväntade molekylära vikten av Dach2-proteinet. C/ Högre mRNA-nivåer i cisplatinresistenta celler (A2780-Cp70) analyserat med qRT-PCR. D/ Signifikant mindre nivåer av Dach2-protein efter 72 timmars post-transfektion med siRNA (#11, #12) mot Dach2 i cisplatinresistenta celler (A2780-Cp70) visualiserat med immunhistokemisk analys.

SATB1 OBEROENDE PROGNOSTISK FAKTOR

Special AT-rich sequence binding protein 1 (SATB1) är ett DNA-bindande protein som binder till AT-rika sekvenser där kromatinet bildar öglor och på så sätt reglerar transkriptionen av ett större antal gener. SATB1 har relaterats till ett antal cancerformer där det tycks vara förknippat med tumörprogression och försämrad prognos.

I ett fjärde arbete studerade vi nivåer av SATB1 i våra vävnadsmatriser och fann att de histologiskt benigna tuborna var i stort sett negativa medan 23,2 procent av tumörerna var positiva. I de SATB1-positiva tumörerna fanns en invers koppling till histologisk grad med en större andel SATB1-positiva lågradiga tumörer (37,0 procent) jämfört med SATB1-positiva höggradiga tumörer (17,1 procent). SATB1 visade sig vara en oberoende prognostisk faktor i lågt differentierade ovarialcancertumörer oberoende av histologisk tumörtyp (figur 3). Nivåer av SATB1 korrelerade till lägre histologisk grad, Mcm3, fosforylerat Chek1 och Dach2.

Den signifikanta korrelationen mellan Mcm3, Dach2 och SATB1 är intressant eftersom alla tre proteiner har visat sig vara kopplade till en försämrad överlevnad. I ovarialcancer har SATB1 associerats med tumörutveckling, ett högre tumörstadium och försämrad prognos. Xiang et al demonstrerade stigande nivåer av SATB1 från normal SATB1-negativ ovarie-vävnad, till borderline-cystadenom och med högst nivåer i ovarialcancer. SATB1-nivåer var signifikant högre i tumörer

diagnostiserade i ett högre FIGO-stadium och i tumörer som metastaserat till lymfkörtlarna.

I studien fanns ingen koppling till histologisk tumörtyp eller histologisk grad men det fanns en association till en försämrad prognos i hela kohorten (n=91). Ingen analys utfördes för att definiera SATB1 i histologisk tumörtyp eller histologisk grad. Den här studien, i likhet med Xiang et al-studien, ger exempel på vävnad av benign karaktär med negativa eller låga nivåer av SATB1.

Eftersom höggradiga serösa karcinomer kan härledas till tubans fimbriedel och den prognostiska effekten av SATB1 skiljer i höggradiga och lågradiga tumörer skulle det vara av intresse att studera SATB1 i den modell som definierar typ I- och typ II-tumörer. Typ I-tumörer med en stegvis tumör-cellsomvandling kontra snabbväxande, genetiskt instabila höggradiga typ II-tumörer.

PUNKTMUTATIONER I KRAS-GENEN

I den sista studien utvärderade vi förekomst av mutationer i genen v-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog (KRAS). En punktmutation i KRAS-genen leder till att K-Ras-proteinet låses i sin aktiva form med en okontrollerad tillväxtsignal som följd, men det är inte klarlagt om specifika mutationer i KRAS-genen har någon prognostisk eller behandlingsprediktiv påverkan i ovarialcancertumörer. Därför ville vi bestämma frekvensen av punktmutationer i KRAS-genen i ko-

don 12, 13 och 61 i tubor och ovarialcancertumörer och jämföra förhållandet mellan punktmutationer i KRAS med kliniska, histologiska och molekylärbiologiska parametrar.

Frekvensen av punktmutationer bestämdes med metoden pyrosekvensering till 11 procent varav 10,5 procent fanns i kodon 12 och 0,5 procent i kodon 13. Det fanns inga mutationer i kodon 61 och alla tubor var (vildtyp) KRAS. Resultaten visade att förekomst av KRAS-mutation var kopplat till en bättre överlevnad, framförallt i tumörer av endometroid histologisk typ. KRAS-mutationer var inte en oberoende prognostisk faktor efter justering av etablerade prognostiska faktorer såsom ålder, stadium och grad.

Inflytandet av somatiska KRAS-mutationer på de kliniskt mindre aggressiva typ I-tumörerna, i förhållande till prognos

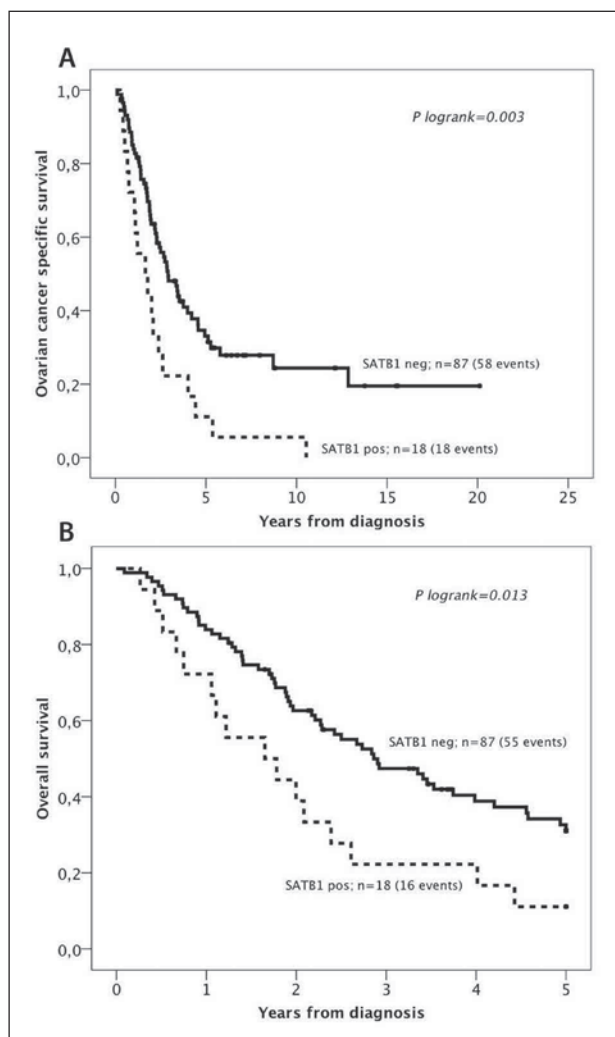
eller som en behandlingsprediktiv markör har inte i någon högre grad utretts i ovarialcancer. I vår prospektiva populationsbaserade kohort var frekvensen av KRAS-mutationer, associationen till högt differentierade tumörer och mucinös histologisk typ samstämmiga med ett flertal andra publikationer.

Övervägande del av mucinösa karcinom i ovarierna är metastatisk cancer och i vår kohort fanns endast ett begränsat antal primära tumörer av mucinös histologisk subtyp (n=12). Därför är det svårt att dra några slutsatser i det här arbetet om den prognostiska betydelsen av KRAS-mutationer i mucinösa karcinom.

Däremot visar en ny studie (Anglesio et al) av 189 fall av mucinös histologisk tumörtyper att de KRAS-muterade tumörerna hade en signifikant förbättrad överlevnad och en mindre risk för recidiv. I delarbete I gick det inte att påvisa någon prognostisk betydelse för PR men i det här sista arbetet fann vi en positiv korrelation till KRAS-mutationsstatus. En association som stämmer med andra studier som exponerat högre nivåer av PR i lågradiga serösa tumörer jämfört med högradiga mer aggressiva tumörer.

Intressant är att närvaron av KRAS-mutation är kopplat till en bättre prognos och då framförallt i tumörer av endometroid histologisk typ, men det krävs fler studier i större kohorter för att utvärdera dessa resultat.

ÖVERLEVNADE Hos patienter med lågt differentierade tumörer i förhållande till ett negativt eller positivt uttryck av SATB1



Figur 3. Skattning av överlevnad med Kaplan-Meier-kurvor hos patienter med lågt differentierade tumörer i förhållande till ett negativt eller positivt uttryck av SATB1. SATB1-uttryck/positivitet är kopplat till sämre överlevnad i lågt differentierade tumörer i både cancerspecifik överlevnad (A) och generell överlevnad (B).

REFERENSER

1. Chornokur G, Amankwah EK, Schildkraut JM, Phelan CM. Global ovarian cancer health disparities. *Gynecologic oncology*. 2013;129(1):258-64.
2. Gilks CB, Prat J. Ovarian carcinoma pathology and genetics: recent advances. *Human pathology*. 2009;40(9):1213-23.
3. Kurman RJ, Shih Ie M. Pathogenesis of ovarian cancer: lessons from morphology and molecular biology and their clinical implications. *International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists*. 2008;27(2):151-60.
4. Berglund G, Elmstahl S, Janzon L, Larsson SA. The Malmo Diet and Cancer Study. Design and feasibility. *Journal of internal medicine*. 1993;233(1):45-51.
5. Berglund G, Eriksson KF, Israelsson B, Kjellstrom T, Lindgarde F, Mattiasson I, et al. Cardiovascular risk groups and mortality in an urban Swedish male population: the Malmo Preventive Project. *Journal of internal medicine*. 1996;239(6):489-97.
6. Bubendorf L, Nocito A, Moch H, Sauter G. Tissue microarray (TMA) technology: miniaturized pathology archives for high-throughput in situ studies. *The Journal of pathology*. 2001;195(1):72-9.

BJÖRN NODIN, BIOMEDICINSK ANALYTIKER,
AVDELNINGEN FÖR PATOLOGI, LUNDS UNIVERSITET,
LUND, BJORN.NODIN@MED.LU.SE



PODXL – ett prognostiskt protein vid cancer i urinblåsan

Cancer i urinblåsan är en av de vanligaste tumörformerna i vår del av världen. Den utgör cirka sju procent av cancer hos män och cirka tre procent av cancer hos kvinnor. Majoriteten av patienter med denna sjukdom har ytlig sjukdom vid diagnos, då det vanligaste debutsymtomet är makroskopisk hematuri. Trots detta ger oss sjukdomens oförutsägbara benägenhet att invadera och metastasera ett påtagligt kliniskt problem.

De tumörer som har störst risk att bli muskelinvasiva och sprida sig till andra organ är högggradiga tumörer med lamina propria-invasion (T1). Det gör de kirurgiska avvägandena svåra och denna grupp är föremål för en del kontroverser vad gäller den kliniska handläggningen¹. När sjukdomen väl har invaderat detrusormuskeln (T2) eller bortanför (T3–T4) har patienten stor recidivrisk och dålig prognos², även efter radikal cystektomi.

Flera olika cytostatika har visat effekt vid behandling av avancerad urinblåsecancer. I kring 40–70 procent av fallen ses objektiv respons, som minskad tumörbörda och minskade tumörrelaterade symtom, men komplett remission ses endast hos drygt 20 procent av fallen.

Remissionerna kan ibland vara långvariga och möjlighet till bot finns i enstaka fall. Flertalet remissioner är dock övergående³. Hos alla grupper av patienter med urinblåsecancer finns därför ett stort behov av nya prognostiska och/eller behandlingsprediktiva verktyg.

Främsta fokus för detta forskningsprojekt är att identifiera nya biomarkörer för högrisk T1-tumörer, det vill säga de som löper störst risk att recidivera efter första linjens behandling och som därmed skulle dra nytta av mer aggressiv terapi, till exempel primär cystektomi.

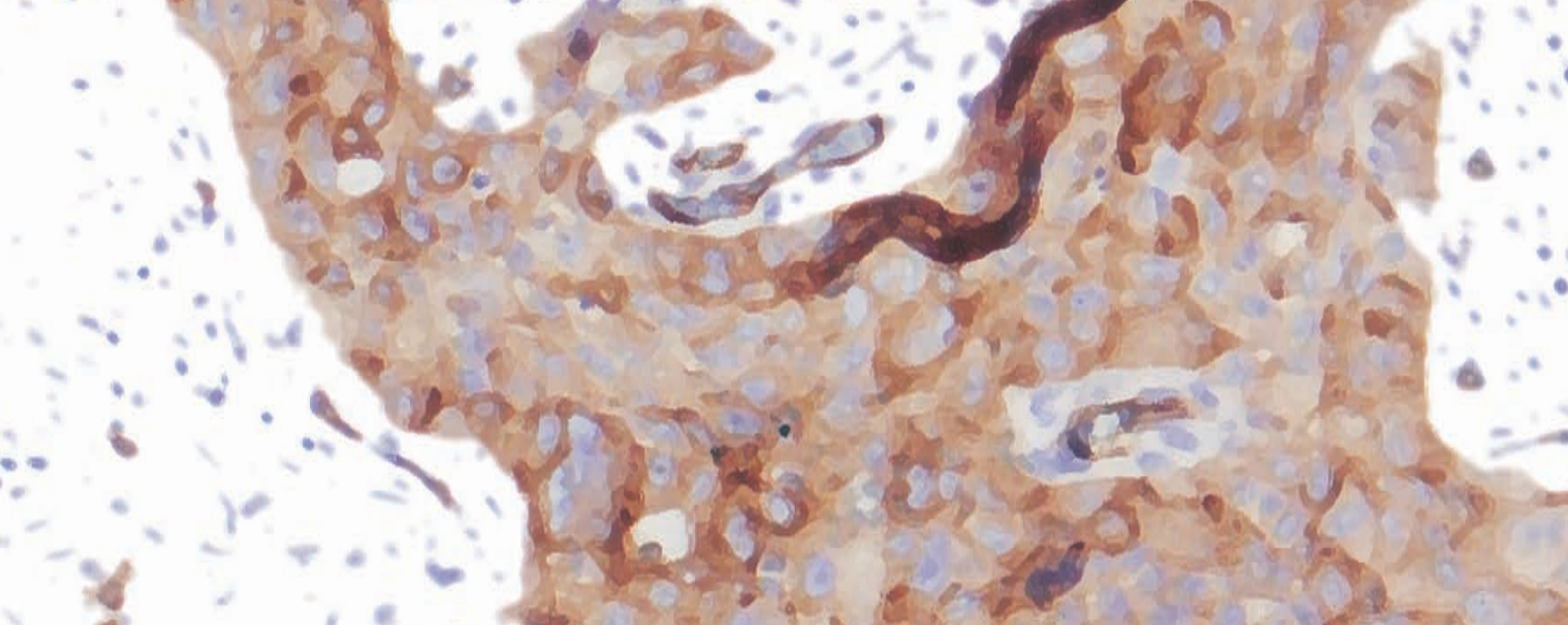
SPÄNNANDE SAMARBETE

I ett samarbete mellan Lunds universitet, Uppsala universitet och Kungliga tekniska högskolan/SciLifeLab studerades tumörmaterial från två olika kohorter av patienter med urinblåsecancer; en konsekutivt insamlad kohort från Skånes universitetssjukhus, Malmö, med alla patienter diagnostiserade med urinblåsecancer från 1 oktober 2002 till 31 december 2003 (kohort I; n=110) och en prospektiv kohort med patienter med nydiagnostiserad urinblåsecancer vid Uppsala universitetssjukhus från 1984 till 2005 (kohort II; n=344).

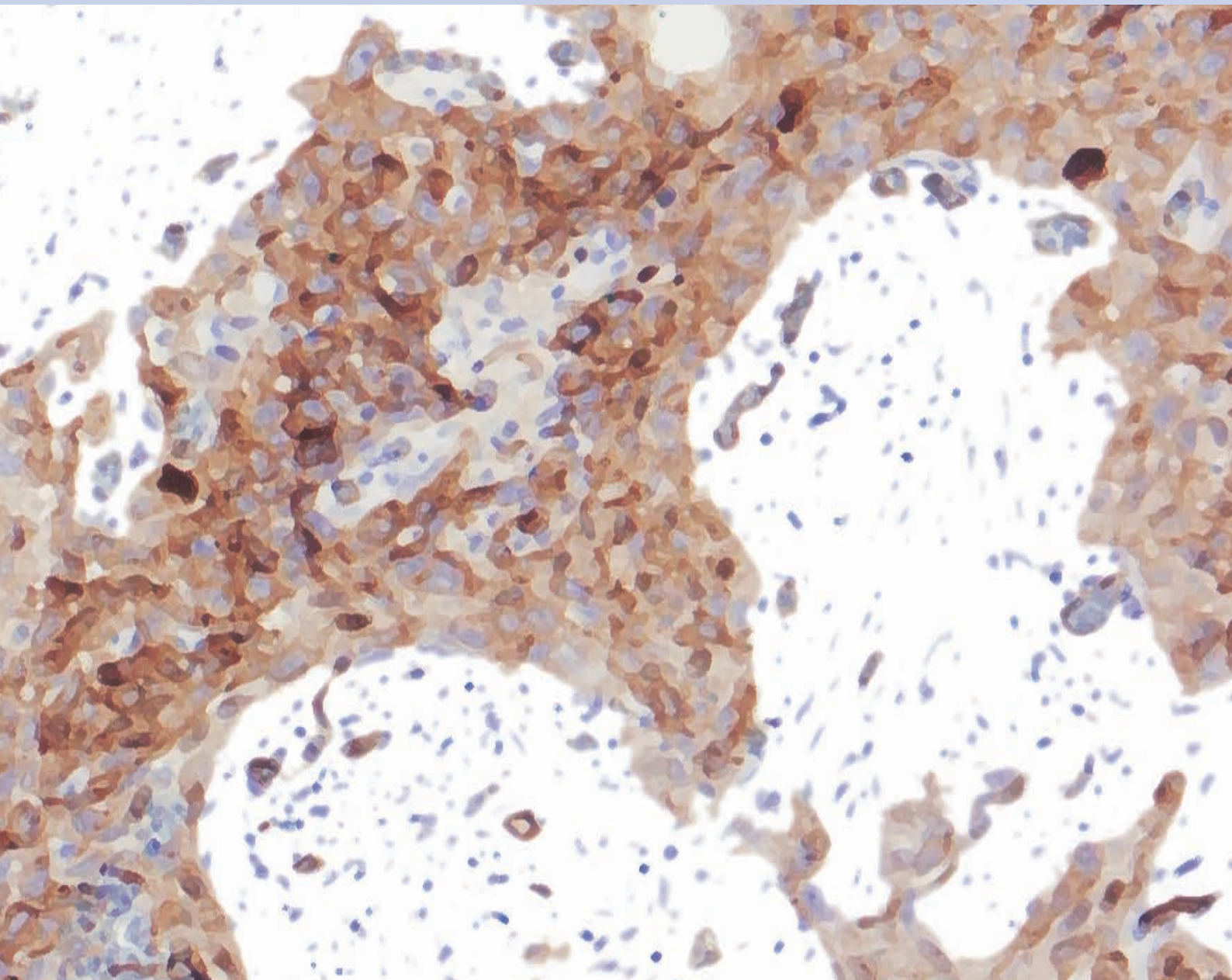
I kohort II samlades tumörproverna in retrospektivt och gruppen med icke-invasiva tumörer (Ta) reducerades till 115 fall. Samtliga tumörer eftergranskades av en patolog och reklassificerades enligt WHO 2004. Därefter konstruerades tissue microarrays (TMA) med dubletter från alla tumörer.

Kohort I användes som testkohort för tre olika antikroppar riktade mot PODXL. En väl validerad polyklonal, monospe-

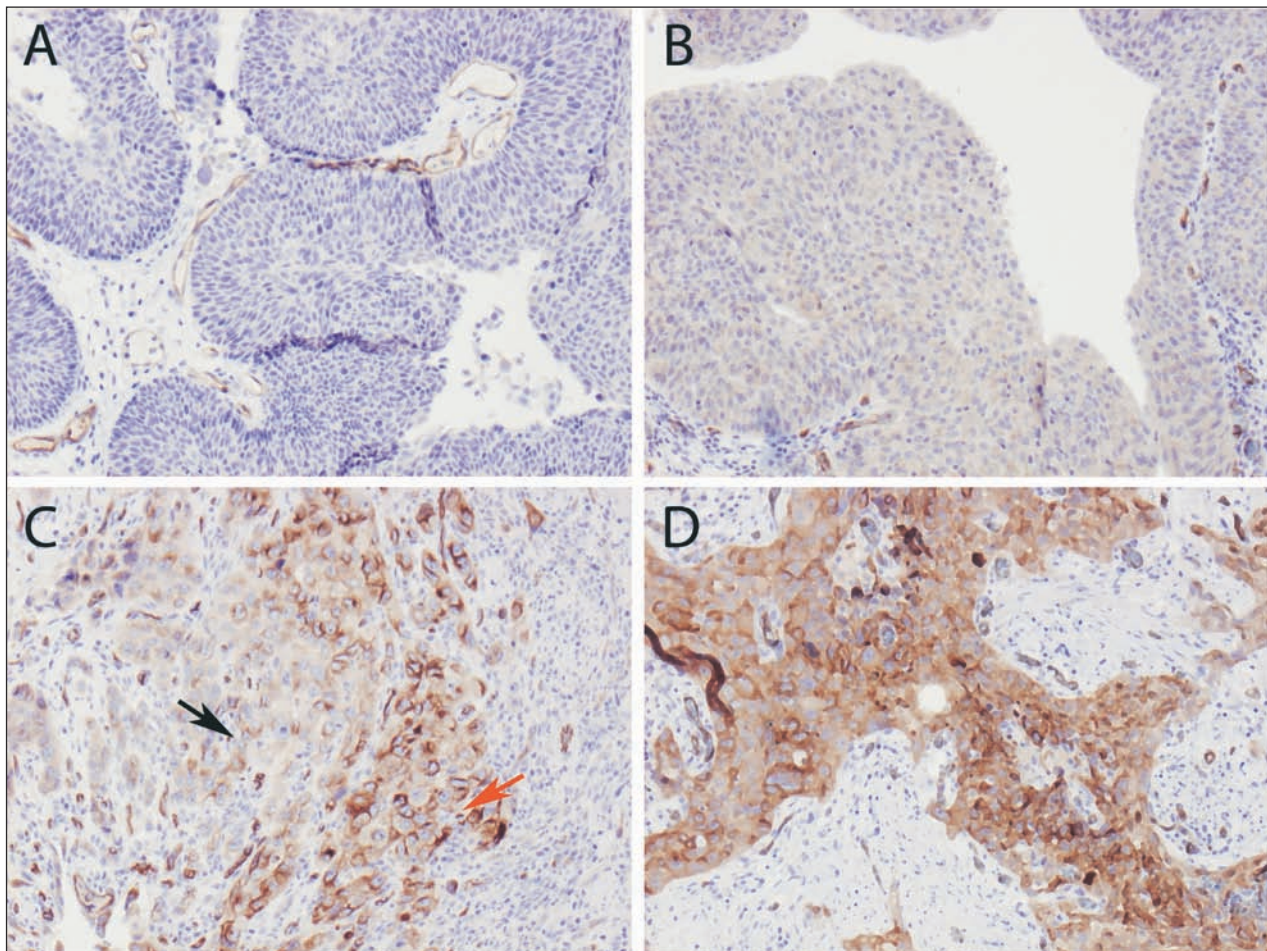
”Membranöst uttryck av PODXL är en oberoende markör för progressiv sjukdom och död hos patienter med urinblåsecancer.”



Nu går det att med mikroskop identifiera människor med cancer i urinblåsan som har större risk att återfalla och dö i sin sjukdom. I ett samarbete mellan Lunds universitet, Uppsala universitet och Kungliga tekniska högskolan/SciLifeLab har proteinet PODXL visat sig överlägset att förutse vilka som har god eller dålig prognos. Här presenterar **Karolina Boman**, ST-läkare vid Skånes Onkologiska Klinik och doktorand vid Lunds Universitet, resultatet av samarbetet.



PODXL-UTTRYCK I URINBLÅSECANCER



Figur 1. Immunhistokemiska bilder av urinblåsetumörer i tio gångers förstoring. A: Negativt cytoplasmatiskt PODXL-uttryck. B: Svagt cytoplasmatiskt PODXL-uttryck. C: Medelhögt cytoplasmatiskt PODXL-uttryck (svart pil) och partiellt (<50%) membranöst uttryck (röd pil). D: Membranöst PODXL-uttryck i mer än 50 procent av tumörcellerna. Förekomst av membranöst uttryck, som i C och D, är förenat med dålig prognos.

cifik antikropp (HPA002110)⁴, och två monoklonala antikropppar (klon 4F10 och klon CL0308) testades.

Kartläggning av epitoper och Western blot utfördes. Kohort II infärgades med HPA002110.

PODXL-uttrycket i tumörerna (figur 1) bedömdes som negativ svag cytoplasmatisk positivitet i någon del av cellerna, medelstark cytoplasmatisk positivitet i ≤ 50 procent av cellerna, distinkt membranös positivitet i ≤ 50 procent av cellerna och distinkt membranös positivitet i >50 procent av cellerna.

TYDLIGA RESULTAT

I testkohorten kunde PODXL-uttrycket med alla tre antikropparna utvärderas i 100 av 110 fall (90,9 procent). Proportionen av celler med cytoplasmatisk infärgning var lägre vid infärgning med de monoklonala antikropparna men för det membranösa uttrycket fanns en hundraprocentig överensstämmelse med PODXL:s vara eller inte vara.

Analys av relationen mellan PODXL-uttryck och kända kliniska faktorer visade en stark, signifikant relation mellan

membranöst PODXL-uttryck och mer avancerat T-stadium och högggradiga tumörer i båda kohorterna. Kaplan-Meieranalys och log-rank test användes och man såg att membranöst PODXL-uttryck var associerat med en signifikant reducerad femårsöverlevnad jämfört med icke-membranöst uttryck i hela materialet.

Liknande resultat sågs på sjukdomsspecifik överlevnad (DSS) i kohort II. Associationen mellan membranöst PODXL-uttryck bekräftades i en univariat Cox-analys och var fortsatt signifikant även i multivariat analys justerad för ålder, kön, T-stadium och grad. Cytoplasmatiskt PODXL-uttryck var inte prognostiskt i någon del av materialet.

Vidare sågs vid analys av PODXL-uttryck i gruppen med Ta- och T1-tumörer, trots den låga andelen av positiva fall i denna grupp, en ökad risk för sjukdomsprogression (univariat HR = 6,19; 95% CI = 1,42–26,98, multivariat HR = 4,60; 95% CI = 1,04–20,39) och PODXL var även oberoende prediktor för ökad risk för död i sjukdomen (univariat HR=8,34; 95% CI = 3,21–21,65 och multivariat HR = 7,16; 95% CI = 2,72–18,81).

PODXL NU OCH I FRAMTIDEN

Vår forskargrupp vid Lunds universitet, ledd av professor Karin Jirström, visade 2011 för första gången att patienter med cancer i tjock- eller ändtarmen, vars tumörer uttrycker proteinet PODXL i cellmembranet, har en signifikant ökad risk för återfall och död i sin sjukdom.

I ett samarbete mellan vår grupp och forskargrupper i Uppsala och på KTH har vi nu även visat att PODXL är en stark prognosmarkör vid urinblåsecancer: Analys av tumörer från närmare 500 patienter har visat att det finns en stark och oberoende koppling mellan uttryck av PODXL i tumörernas cellmembran och risk för ett mer aggressivt sjukdomsförlopp och död. Detta samband sågs även i de tidigt upptäckta, alltså ytliga tumörerna.

Observationen att det enbart är uttrycket av PODXL i cellmembranet, och inte i cytoplasman, som ger denna försämrade prognos stämmer väl med tidigare fynd i andra tumörformer. In vitrostudier har visat att överuttryck av PODXL ger en sämre celladhesion vid ovarialcancer, vilket rimligen kan ge upphov till en större andel cirkulerande tumörceller. Därtill har PODXL i pankreascancer setts vara en funktionell ligand till selektiner, vilket kan antyda att expressionen kan bidra till hematogenetisk spridning av cancercellerna genom att underlätta bindningen till selektinuttryckande celler. PODXL har också setts forma komplex med ezrin i bröst- och prostatacancer, vilket in vitro gett upphov till ökad migration och invasion⁵⁻⁸.

Tidigare har detektion av PODXL i urin visat sig vara användbart för att diagnostisera olika tillstånd relaterade till glomerulär skada^{9,10}. Därför skulle det också, utöver det tydliga prognostiska värdet vi funnit, vara intressant att undersöka huruvida PODXL-nivåer i urin korrelerar till det tumörspecifika uttrycket och utfallet för en patient med urinblåsecancer. Potentiellt skulle detta kunna visa sig vara en icke-invasiv metod för att bättre monitorera patienter med icke-muskelinvasiv sjukdom.

SAMMANFATTNING

Sammanfattningsvis visar vår studie alltså att membranöst uttryck av PODXL i två oberoende patientkohorter är en oberoende markör för progressiv sjukdom och död hos patienter med urinblåsecancer. Fynden ger ytterligare stöd till tidigare observationer, både från laboratoriet och kliniken, att PODXL ger upphov till en mer malign tumörfenotyp i flera stora cancerformer. Vi hoppas att i framtiden ytterligare kunna belysa de funktionella mekanismer som är relevanta vid urinblåsecancer, samt validera den potentiella kliniska nyttan av PODXL som prognostisk biomarkör vid denna cancerform.

LÄS MER

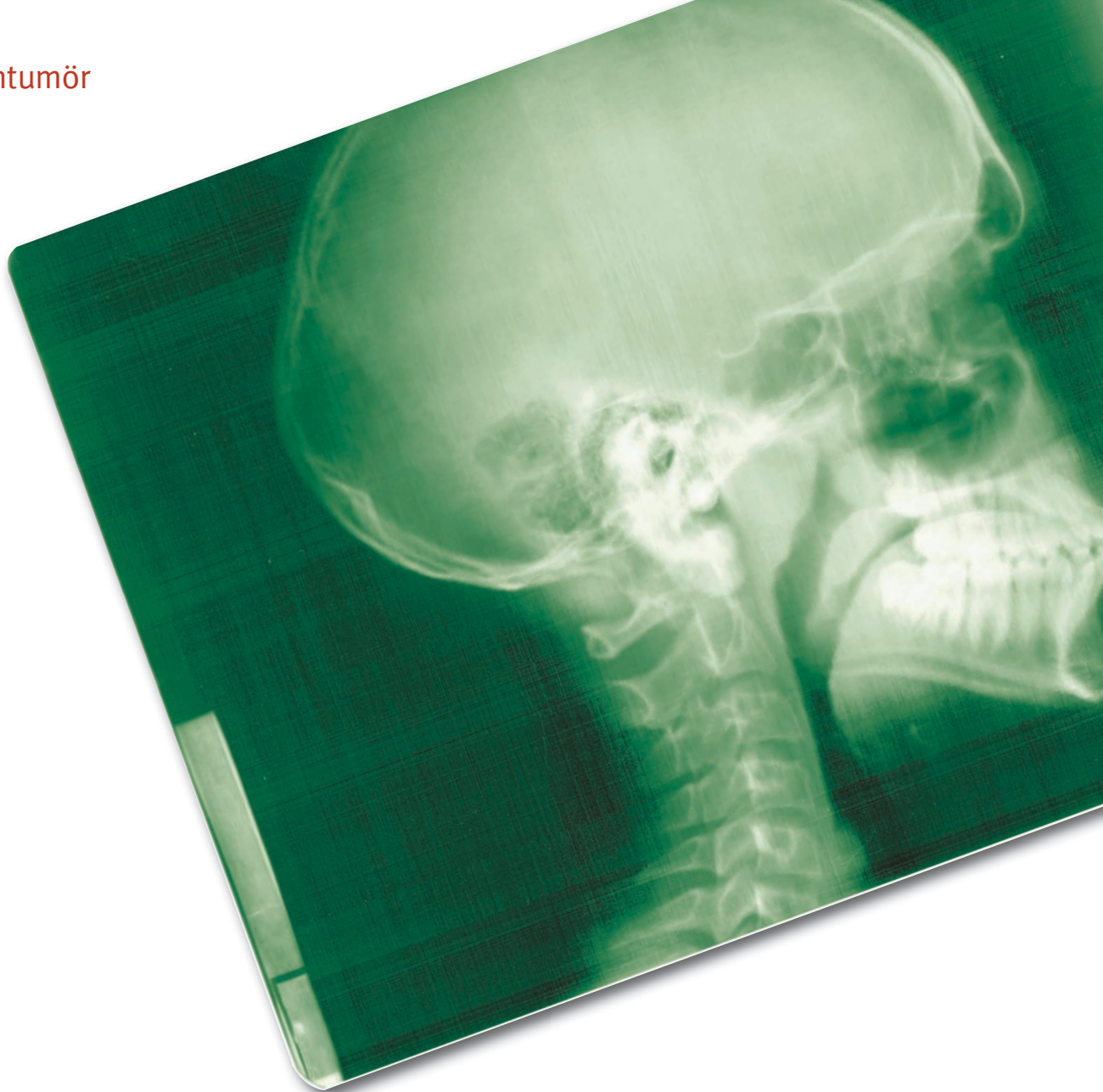
Artikeln i sin helhet finns att läsa i British Journal of Cancer.

REFERENSER

1. Masood S, Sriprasad S, Palmer JH, Mufti GR. T1G3 bladder cancer-indications for early cystectomy. *International urology and nephrology*. 2004;36(1):41-4. Epub 2004/09/02.
2. Soloway MS, Lopez AE, Patel J, Lu Y. Results of radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder and the effect of chemotherapy. *Cancer*. 1994;73(7):1926-31. Epub 1994/04/01.
3. Sonpavde G, Elfiky AA, Rosenberg JE. Novel agents for advanced bladder cancer. *Therapeutic advances in medical oncology*. 2009;1(1):37-50. Epub 2009/07/01.
4. Larsson A, Fridberg M, Gaber A, Nodin B, Leveen P, Jonsson G, et al. Validation of podocalyxin-like protein as a biomarker of poor prognosis in colorectal cancer. *BMC cancer*. 2012;12:282. Epub 2012/07/10.
5. Cipollone JA, Graves ML, Kobel M, Kalloger SE, Poon T, Gilks CB, et al. The anti-adhesive mucin podocalyxin may help initiate the transperitoneal metastasis of high grade serous ovarian carcinoma. *Clinical & experimental metastasis*. 2012;29(3):239-52. Epub 2012/01/21.
6. Dallas MR, Chen SH, Streppel MM, Sharma S, Maitra A, Konstantopoulos K. Sialofucosylated podocalyxin is a functional E- and L-selectin ligand expressed by metastatic pancreatic cancer cells. *American journal of physiology Cell physiology*. 2012;303(6):C616-24. Epub 2012/07/21.
7. Larsson A, Johansson ME, Wangefjord S, Gaber A, Nodin B, Kucharzewska P, et al. Overexpression of podocalyxin-like protein is an independent factor of poor prognosis in colorectal cancer. *British journal of cancer*. 2011;105(5):666-72. Epub 2011/08/11.
8. Casey G, Neville PJ, Liu X, Plummer SJ, Cicek MS, Krumroy LM, et al. Podocalyxin variants and risk of prostate cancer and tumor aggressiveness. *Human molecular genetics*. 2006;15(5):735-41. Epub 2006/01/26.
9. Sato Y, Wharram BL, Lee SK, Wickman L, Goyal M, Venkatarreddy M, et al. Urine podocyte mRNAs mark progression of renal disease. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2009;20(5):1041-52. Epub 2009/04/25.
10. Zheng M, Lv LL, Ni J, Ni HF, Li Q, Ma KL, et al. Urinary podocyte-associated mRNA profile in various stages of diabetic nephropathy. *PLoS one*. 2011;6(5):e20431. Epub 2011/06/10.

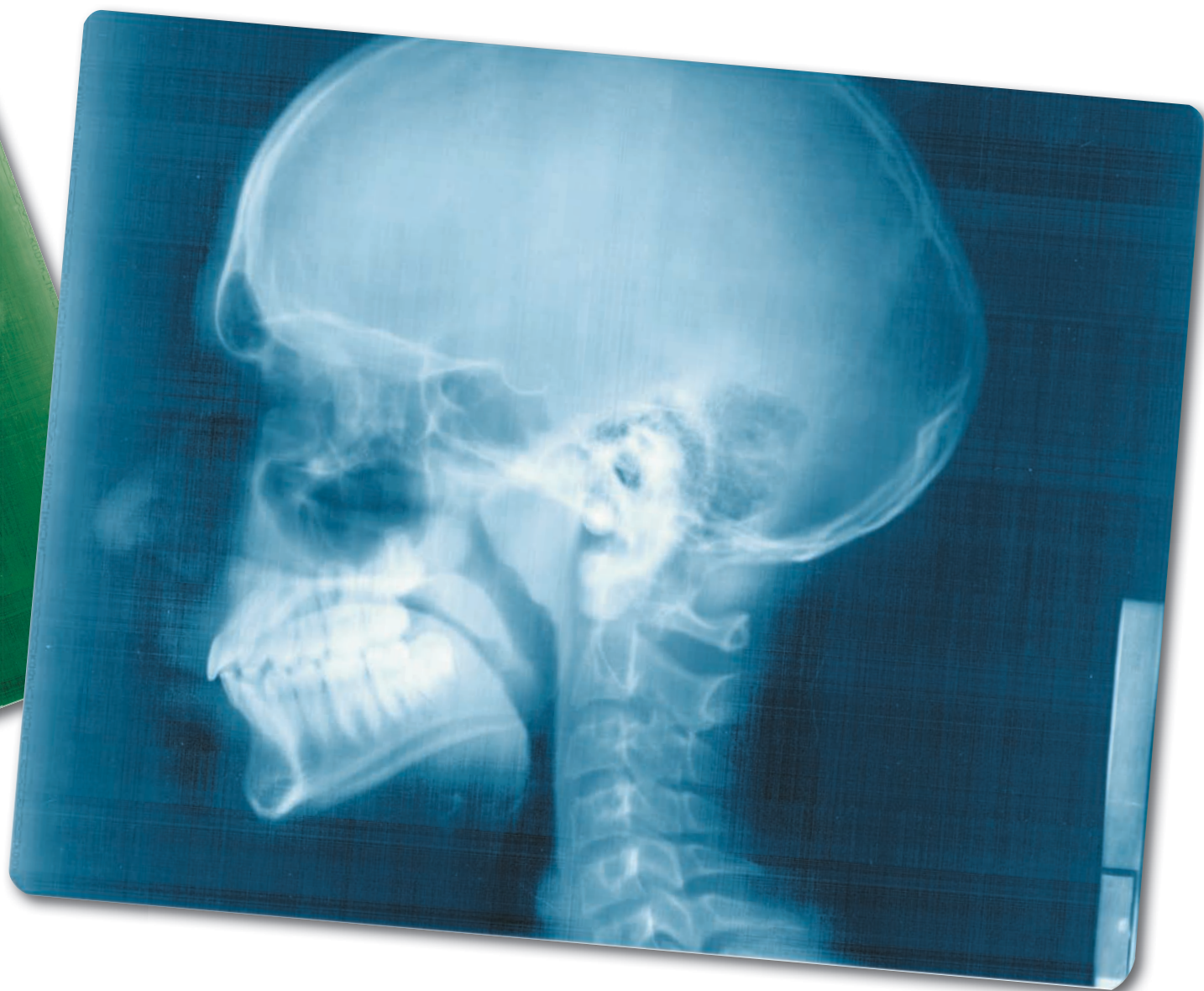
KAROLINA BOMAN, ST-LÄKARE, SKÅNES ONKOLOGISKA KLINIK OCH DOKTORAND,
LUNDS UNIVERSITET KAROLINA.BOMAN@MED.LU.SE





RANO-KRITERIER till hjälp vid bedömning av behandlingseffekt på **HJÄRNTUMÖRER**

Patienter med maligna hjärntumörer behandlas i dag med resektion följt av strålbehandling och kemoterapi. Efter behandlingen kan avbildning av hjärnan med MR vara svårbedömd, eftersom påverkan av själva behandlingen kan vara svår att skilja från tumörrecidiv. RANO-kriterierna från 2010 kombinerar klinisk bedömning av patienten med standardiserad mätning av tumörstorlek på MR-bilder och kan vara till stor hjälp för att optimera behandlingen. Professor **Elna-Marie Larsson**, Institutionen för radiologi, onkologi och strålningsvetenskap vid Uppsala universitet, ger här en översikt över hur RANO-kriterierna kan användas.



En patient med symtom som inger misstanke om hjärntumör undersöks noggrant av en klinisk läkare. I den fortsatta utredningen utförs en radiologisk undersökning med avbildning av hjärnan som, tillsammans med den kliniska informationen i remissen, bedöms av en radiolog. Datortomografi (DT) eller magnetkameraundersökning (MR) kan användas för diagnosen.

MR är den bästa metoden för detektion och avgränsning av tumörer samt kartläggning av påverkan på viktiga intilliggande strukturer i hjärnan. Denna information behövs för planering av behandlingen, vanligen tumörresektion, ofta följd av strålbehandling och kemo-terapi (beroende på tumörtyp).

I många fall ställs diagnosen initialt med hjälp av DT, som har större tillgänglighet och kortare väntetid än MR. Alla patienter som ska opereras för

hjärntumör undersöks dock med magnetkamera inför operationen.

KONTRASTUPPLADDNING ETT LÄCKAGE

MR-undersökningen utförs före och efter intravenös injektion av gadoliniumbaserat kontrastmedel för att avgränsa och karaktärisera tumören bättre. Glioblastoma multiforme (WHO grad IV) är den vanligaste primära maligna hjärntumören hos vuxna. Den uppvisar praktiskt taget alltid kontrastuppladdning. Kontrastuppladdningen orsakas av läckage av kontrastmedel från blodbanan till extracellulärutrymme på grund av avsaknad av normal blodhjärnbarriär i patologiska tumörkärl.

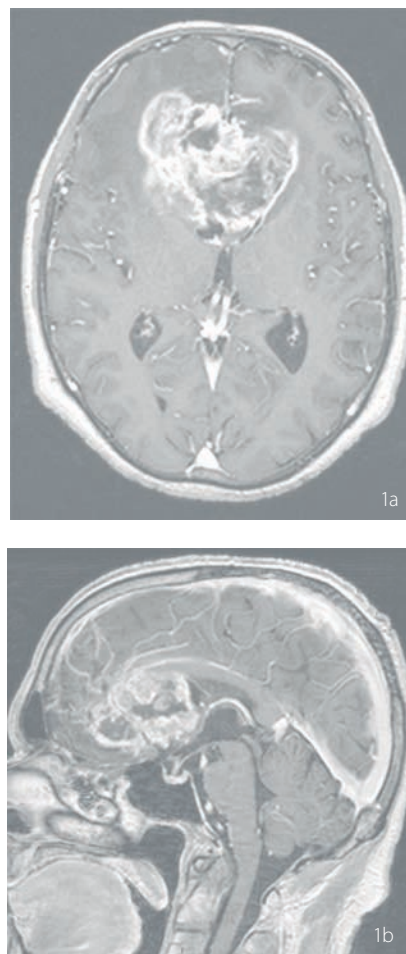
Anaplastiskt astrocytom (WHO grad III) har varierande grad av kontrastuppladdning medan diffust astrocytom (WHO grad II) sällan uppvisar kontrastuppladdning. Oligodendrogliom

grad II och III har varierande grad av kontrastuppladdning. Således är bedömning av kontrastuppladdning till viss hjälp men inte pålitlig för att avgöra tumörens malignitetsgrad. Nya fysiologiska MR-metoder, som diffusions-MR och perfusions-MR, kan bidra till större säkerhet i tumörkaraktistiken, men används hittills endast på större sjukhus.

Hur mäter vi tumören vid diagnos och för att bedöma behandlingssvar?

Vid radiologisk beskrivning av en nyupptäckt tumör anges storleken oftast med mått som inte är standardiserade. Vid behandlingsuppföljning anges storleksförändring ofta enbart som visuellt uppskattad förändring och ibland med måttangivelse. Det finns olika sätt att mäta hjärntumörer på MR-bilder. Man kan mäta i en (längd), två (längd x bredd) eller tre (längd x bredd x höjd) dimensioner (figur 1) alternativt mäta

MÄTNING AV EN TUMÖR MED KONTRASTUPPLADDNING



Figur 1. Patient med glioblastoma multiforme (WHO grad IV). T1-viktade MR-bilder efter intravenös kontrastmedelsinjektion visar oregelbunden kontrastuppladdning. a. Den tvärsnittsbild där kontrastuppladdande tumör är störst används för att mäta tumörens längd (största mått) och bredd (största mått vinkelrätt mot längden). b. Sagittal bild kan användas för att mäta tumörens höjd vinkelrätt mot tvärsnittet.

hela volymen Eftersom tumörer ofta har oregelbunden form är valet av linjära mått ganska subjektivt. Volymmätning är mer objektiv men tidskrävande om den ska göras manuellt, eftersom man då måste rita in tumörens kontur på varje snitt.

Halvautomatiska metoder för mätning av tumörvolym har huvudsakligen använts för forskning men börjar bli tillgängliga i kliniska radiologiska digitala system. De har dock hittills använts i mycket begränsad omfattning i klinisk radiologisk vardag.

TVÄRSNITSDIAMETRAR MÄTS

I kliniska läkemedelsprövningar krävs korrekta och reproducerbara metoder för mätning av tumörstorlek för att objektivt kunna bedöma behandlingens effekt. För detta ändamål publicerades MacDonal-kriterierna 1990¹. Dessa kriterier utvecklades ursprungligen för DT och har senare tillämpats även på MR-undersökningar. Största tvärsnittsdiometer på kontrastuppladdande tumörkomponent och största diameter vinkelrätt mot denna på samma bild mäts (figur 1a) och kombineras med information om pågående steroidbehandling och klinisk neurologisk status.

Produkten av de två uppmätta diometrarna beräknas och mätresultat från multipla lesioner adderas. Kriterierna definierar komplett respons, partiell respons, stabil sjukdom och progress. Relativt stor förändring av måtten krävs för att uppnå kriterierna för respons och progress.

Macdonal-kriterierna har använts i många kliniska prövningar för behandling av glioblastom, men har flera begränsningar. Framförallt är de svåra att använda efter introduktion av ny behandling med angiogeneshämmande medel. Dessutom har MR-tekniken utvecklats avsevärt sedan 1990 med möjlighet att bedöma tumörstorlek på ett mer sofistikerat sätt än att mäta två diometrar på kontrastuppladdande komponent.

Eftersom kontrastuppladdning i en hjärntumör är en ospecifik följd av blodhjärnbarriär-läckage kan den påverkas av flera faktorer, som inte är relaterade till tumörprogress eller tumörregress. Behandling med steroider eller angiogeneshämmande medel kan minska kontrastuppladdningen relativt kraftigt medan inflammatorisk reaktion på operation eller strålbehandling kan ge ökad kontrastuppladdning.

Man kan också se kontrastuppladdning under några veckor efter ischemi. Mer uttalad kontrastuppladdning ses vid magnetfältstyrkan 3T än 1,5T vid samma kontrastmedelsdos och ändring av MR-sekvensparametrar kan också påverka graden av kontrastuppladdning. Detta försvårar förstås bedömningen av ändrad storlek på kontrastuppladdande lesion eller nyttillkommen kontrastuppladdning. Dessutom kan icke-kontrast-

uppladdande tumörkomponenter öka i storlek utan att detta påverkar Macdonal-kriterierna.

Eftersom felaktiga bedömningskriterier dels kan påverka patientens behandling och dels kan leda till felaktiga slutsatser om behandlingseffekt i kliniska prövningar, introducerades

Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO)-kriterierna 2010².

RANO-KRITERIERNA BREDARE

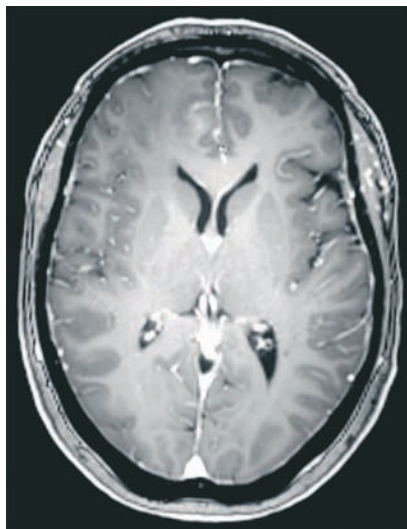
RANO-kriterierna tar hänsyn till både kontrastuppladdande och icke-kontrastuppladdande tumörkomponenter. Kontrastuppladdande tumörkomponent mäts på T1-viktad kontrastmedelsförstärkt bild på samma sätt som beskrivits ovan för Macdonal-kriterierna (figur 2a). Dessutom mäts icke-kontrastuppladdande tumör med hög signalintensitet på T2-viktad eller FLAIR-sekvens (fluid attenuated inversion recovery) på motsvarande sätt (figur 2b).

Det kan vara svårt att skilja tumör från ödem eller postterapeutiska förändringar på T2/FLAIR-bilder (figur 2b). Det är viktigt att alltid jämföra med tidigare MR-undersökningar för att underlätta bedömningen. Man har inte närmare definierat kriterier för mätning av tumören på T2/FLAIR-bilder, varför man rimligen försöker mäta längd och bredd på samma sätt som för kontrastuppladdande tumör. Dessa mått används i kriterierna endast för att kunna ange om tumören är oförändrad, större eller mindre (till skillnad från måtten på T1-viktad bild som används för beräkning av diameterprodukt).

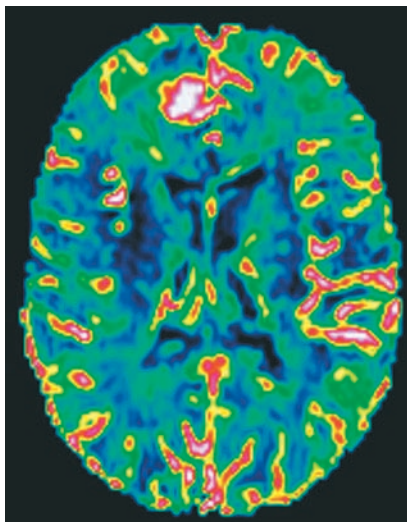
Man har till skillnad från Macdonal-kriterierna också definierat "mätbara lesioner" som välvägränsade och med minst två vinkelräta diometer uppgående till 10 millimeter vid 5 millimeters snitt-tjocklek och synliga på två eller flera sådana snitt. Lesioner runt en cysta eller resektionskavitet ska ha en tydlig komponent med större diameter än 10 millimeter för att vara mätbar.

Eftersom reaktiv kontrastuppladdning ofta tillkommer i kanten av en postoperativ resektionskavitet 48–72 timmar postoperativt, rekommenderas en MR-undersökning inom 48 timmar postoperativt (absolut inte senare än 72 timmar). Denna undersökning används som utgångsläge för att undvika att re-

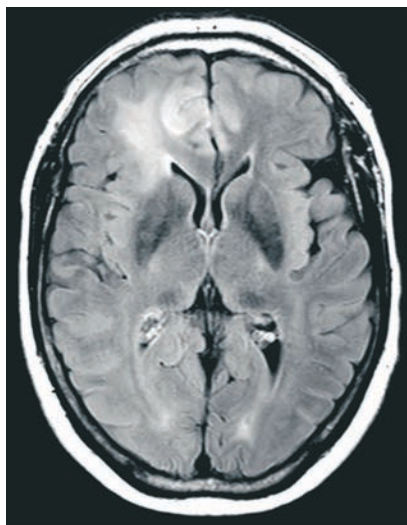
MÄTNING AV EN TUMÖR MED OLIKA STORLEK PÅ KONTRASTUPPLADDANDE OCH ICKE-KONTRASTUPPLADDANDE DEL



Figur 2. Patient med anaplastiskt astrocytom (WHO grad III). Den lilla kontrastuppladdande delen representerar malign omvandling inuti en mer låggradig större tumör.



b. Tumörens icke kontrastuppladdande del inkluderas i mätningen av längd och bredd på FLAIR-bild. Denna mätning är svårare, eftersom tumörens avgränsning inte är tydlig. En del av signalförändringarna (vitt på bilden) har ett mer ödemliknande utseende, men har inkluderats i mätningen eftersom de fanns redan på en tidigare MR-undersökning (då fanns ännu inte någon kontrastuppladdning) och därför med all sannolikhet representerar tumörväxt.



c. Perfusions-MR visar relativ cerebral blodvolym (vitt och rött är högsta blodvolym). Motsvarande den kontrastuppladdande tumörkomponenten ses kraftigt ökad blodvolym, vilket talar för malign tumör. Perfusions-MR är här tydligare än den T1-viktade bilden (a) och var därför till stor hjälp för att ställa diagnosen malign omvandling, vilket ledde till beslut att reseccera tumören.

aktiv postoperativ kontrastuppladdning misstolkas som kvarvarande tumör (figur 2), vilket har stor betydelse i den fortsatta uppföljningen av tumören. Den radiologiska uppföljningen bör helst utföras med samma MR-scanner, åtminstone helst vid samma magnetfältstyrka, och med samma MR-sekvensparametrar. RANO-kriterierna tar även hänsyn till steroidbehandling och klinisk status. De sammanfattade kriterierna ses i tabell 1.

Pseudoprogess Standardbehandling av glioblastoma multiforme efter neurokirurgisk resektion innefattar strålbehandling med samtidig temozolamidbehandling. Efter cirka 4 veckors uppehåll ges sex cykler (å 4 veckor) med kemoterapi med temozolamid. Hos upp till 20–30 procent av de behandlade patienterna ses ökad kontrastuppladdning i tumörområdet (inom strålfältet) 4–12 veckor efter avslutad strålbehandling och denna uppladdning avtar sedan under fortsatt kemoterapi³. Detta är således ingen progress utan en reaktion på strålbehandlingen och kallas därför pseudo-progress.

Detta är svårt att värdera vid mätning av kontrastuppladdande tumör. Därför rekommenderar RANO-kriterierna att man endast kan ange progressiv sjukdom inom de första 12 veckorna efter avslutad strålbehandling om tumörprogress ses utanför strålfältet eller om fyndet är verifierat med histopatologisk undersökning².

Pseudoregress Angiogeneshämmande medel kan ge avsevärd minskning av kontrastuppladdningen i en tumör redan 1–2 dagar efter en enda behandling. Detta kallas pseudoregress, eftersom det är en normalisering av blodhjärnbarriären snarare än en reduktion av tumörstorleken³. Här ser man på FLAIR-bilder oförändrad eller ökad icke-kontrastuppladdande tumör, varför RANO-kriterierna kan vara mer rättvisande än Macdonaldkriterierna.

VID LÅGGRADIGA GLIOM

2011 publicerades RANO-kriterier för låggradiga gliom (WHO grad II), som ju ofta saknar kontrastuppladdning. Kriterierna baserades därför på mätning av tumören på MR med T2-viktade eller FLAIR-sekvenser⁴. Vid komplett respons ses ingen kvarvarande tumör, vid par-

SAMMANFATTNING AV RANO-KRITERIER FÖR HÖGMALIGNA GLIOM

KRITERIER	Komplett respons	Partiell respons	Stabil sjukdom	Progress
MR: T1 med kontrast-medel	Ingen kvarvarande tumör	≥50% minskning av diameterprodukt	<50% minskning men <25% ökning av diameterprodukt	≥25% ökning av diameterprodukt
MR: T2/FLAIR	Oförändrad eller mindre tumör	Oförändrad eller mindre tumör	Oförändrad eller mindre tumör	Större tumör
MR: ny lesion	Nej	Nej	Nej	Ja
Steroidbehandling	Nej	Oförändrad eller minskad	Oförändrad eller minskad	Inkluderas inte i bedömningen
Klinisk status	Oförändrat eller bättre	Oförändrat eller bättre	Oförändrat eller bättre	Sämre
Krav för respons eller progress	Alla	Alla	Alla	Ett av ovanstående

Tabell 1. Sammanfattning av RANO-kriterier för högmaligna gliom (2. Wen et al)

tiell respons är diameterprodukten reducerad med minst 50 procent under minst fyra veckor, vid "minor response" har diameterprodukten reducerats med 25–50 procent, vid stabil sjukdom är diameterprodukten väsentligen oförändrad (+/- 25 procent) och vid progressiv sjukdom ses nya lesioner eller ökad kontrastuppladdning eller minst 25 procent ökad diameterprodukt. Man tar även hänsyn till steroidbehandling och klinisk neurologisk status.

EFTER KIRURGISK BEHANDLING

2012 publicerades rekommendationer för användning av RANO-kriterierna efter kirurgisk behandling⁵. Där betonade man återigen vikten av en tidig postoperativ MR-undersökning, helst inom 48 timmar. Diffusionsviktade MR-bilder bör användas för att påvisa postoperativ ischemi, som senare kan resultera i icke-tumörorsakad kontrastuppladdning.

Bedömning av resektionsgrad av lågradiga gliom bör ske först 12 veckor postoperativt för att inte misstolka reaktivt ödem som kvarvarande tumör. Vid alla tumörgrader bör man bedöma såväl kontrastuppladdande som icke-kontrastuppladdande tumörkomponenter när resektionsgraden fastställs. Volumetriska metoder bör användas när de blir mer etablerade. Man föreslår också en mer adekvat terminologi för bedömning av resektionsgrad.

Hur kan vi förbättra bedömningen av gliom i klinisk radiologisk vardag?

RANO-kriterierna för högradiga och lågradiga gliom borde användas inte bara i kliniska prövningar utan även i klinisk radiologisk rutinverksamhet för en mer objektiv bedömning av behandlingseffekt. Därmed får klinikern information som kan användas för att optimera behandlingen för varje enskild patient.

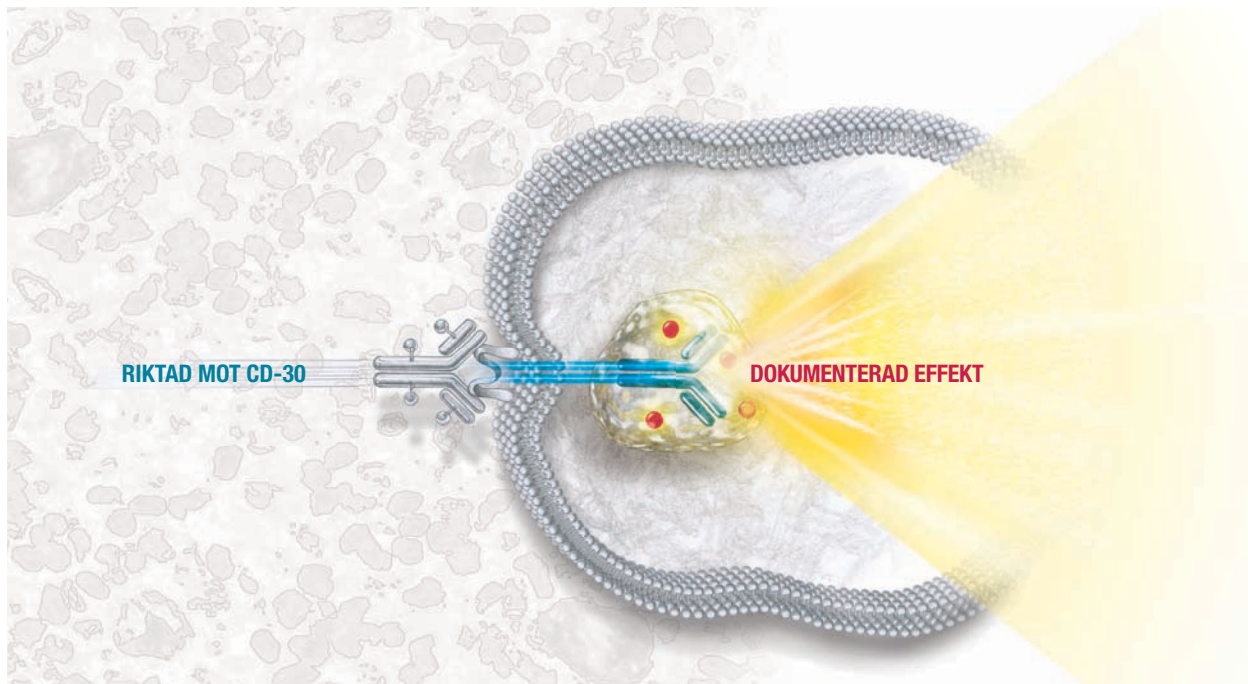
Radiologen bör mäta längd och bredd på kontrastuppladdande tumör på största tvärsnitt enligt ovan och dessutom längd och bredd på icke-kontrastuppladdande tumör på motsvarande sätt. Tumörens höjdmått ingår inte i RANO-kriterierna men kan vara bra att ange som ett komplement för att ge klinikern en bättre helhetsbild av tumören.

Det är önskvärt att använda en standardiserad mätning och bedömning av tumörer i olika delar av landet så att patienter på olika sjukhus kan behandlas baserat på samma kriterier. Detta har stor betydelse för beslut om byte av behandling vid misstänkt tumörprogress. Inom en nära framtid kommer volymbestämning av tumörerna och fysiologiska MR-metoder, som diffusions-MR, perfusions-MR (figur 2c) och i vissa fall MR-spektroskopi, att användas mer rutinmässigt och bidra till större diagnostisk säkerhet och inte minst säkrare bedömning av behandlingsresultat.

REFERENSER

1. Macdonald DR, Cascino TL, Schold SC, Jr., Cairncross JG. Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma. *J Clin Oncol* 1990;8(7):1277-80.
2. Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, Cloughesy TF, Sorensen AG, Galanis E, et al. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. *J Clin Oncol* 2010;28(11):1963-72.
3. Lutz K, Radbruch A, Wiestler B, Baumer P, Wick W, Bendszus M: Neuroradiological response criteria for high-grade gliomas. *Clin Neuroradiol* 2011;21:199-205.
4. van den Bent MJ, Wefel JS, Schiff D, Taphoorn MJ, Jaeckle K, Junck L, Armstrong T, Choucair A, Waldman AD, Gorlia T, Chamberlain M, Baumert BG, Vogelbaum MA, Macdonald DR, Reardon DA, Wen PY, Chang SM, Jacobs AH: Response assessment in neuro-oncology (a report of the rano group): Assessment of outcome in trials of diffuse low-grade gliomas. *The lancet oncology* 2011;12:583-593.
5. Vogelbaum MA, Jost S, Aghi MK, Heimbarger AB, Sampson JH, Wen PY, Macdonald DR, Van den Bent MJ, Chang SM: Application of novel response/progression measures for surgically delivered therapies for gliomas: Response assessment in neuro-oncology (rano) working group. *Neurosurgery* 2012;70:234-243; discussion 243-234.





- Adcetris® – är det första antikropps-konjugatet (ADC) för CD30+ HL och sALCL¹
- Adcetris® – resulterade i ORR på 75 % och CR på 33,3 % vid HL^{1,2}
- Adcetris® – resulterade i ORR på 86 % och CR på 58,6 % vid sALCL³
- Adcetris® – ges som i.v. infusion under 30 min var 3:e vecka¹

Referenser:

1. Adcetris® produktresumé 21 nov. 2013.
2. Younes A et al. Results of a Pivotal Phase II study of Brentuximab Vedotin for patients with Relapsed or Refractory Hodgkins Lymphoma. JCO 2012 June; 20; 30(18):2183-9.
3. Pro B. Brentuximab Vedotin (SGN-35) in patients with Relapsed or Refractory Systemic Anaplastic Large-Cell Lymphoma: Results of a Phase II Study. JCO 2012 June; 20; 30(18):2190-6.

Adcetris® (brentuximab vedotin) är ett antikropps-konjugat (ADC) bestående av en monoklonal antikropp riktad mot CD-30. Antikroppen är kovalent bunden till den antimikrotubulära substansen monomethylauristatin E (MMAE). ATC-kod L01XC12, RX, F.

Adcetris® är indicerat för behandling av vuxna patienter med återfall av eller refraktärt CD 30+ Hodgkins lymfom (HL):

- efter autolog stamcells transplantation (ASCT) eller
- efter minst två tidigare terapier och när ASCT eller kombinerad kemoterapi inte är ett behandlingsalternativ.

Adcetris® är indicerat för behandling av vuxna patienter med återfall av eller refraktärt systemiskt storcelligt anaplastiskt lymfom (sALCL).

Varningar och försiktighet: Adcetris® (brentuximab vedotin) ska administreras under överinseende av läkare med erfarenhet av användning av läkemedel mot cancer. ▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. **Kontraindikationer:** Kombinerad användning av bleomycin och brentuximab vedotin orsakar pulmonell toxicitet. Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. **Dosering:** Den rekommenderade dosen är 1,8mg/kg administrerat som en intravenös infusion under 30 min var 3:e vecka.

Styrkor och förpackning: 50 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning. Förpackning om 1 injektionsflaska. **TLV subvention med begränsning:** Subventioneras som förbehandling för patienter som ska genomgå en allogen stamcellstransplantation om patienten förväntas behöva högst 6 behandlingscykler, samt vid monoterapi. För fullständig information om säkerhetsföreskrifter, kontraindikationer, biverkningar och dosering se www.fass.se.

Produktresumé datum: 21 nov. 2013.

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.