



Onkologi

i sverige •

den oberoende
tidningen för
svensk cancervård

DEBATT

Låt professionen
vara med och
utveckla cancervården

Ny biomarkör kan göra
TAMOXIFENBEHANDLING
mer träffsäker

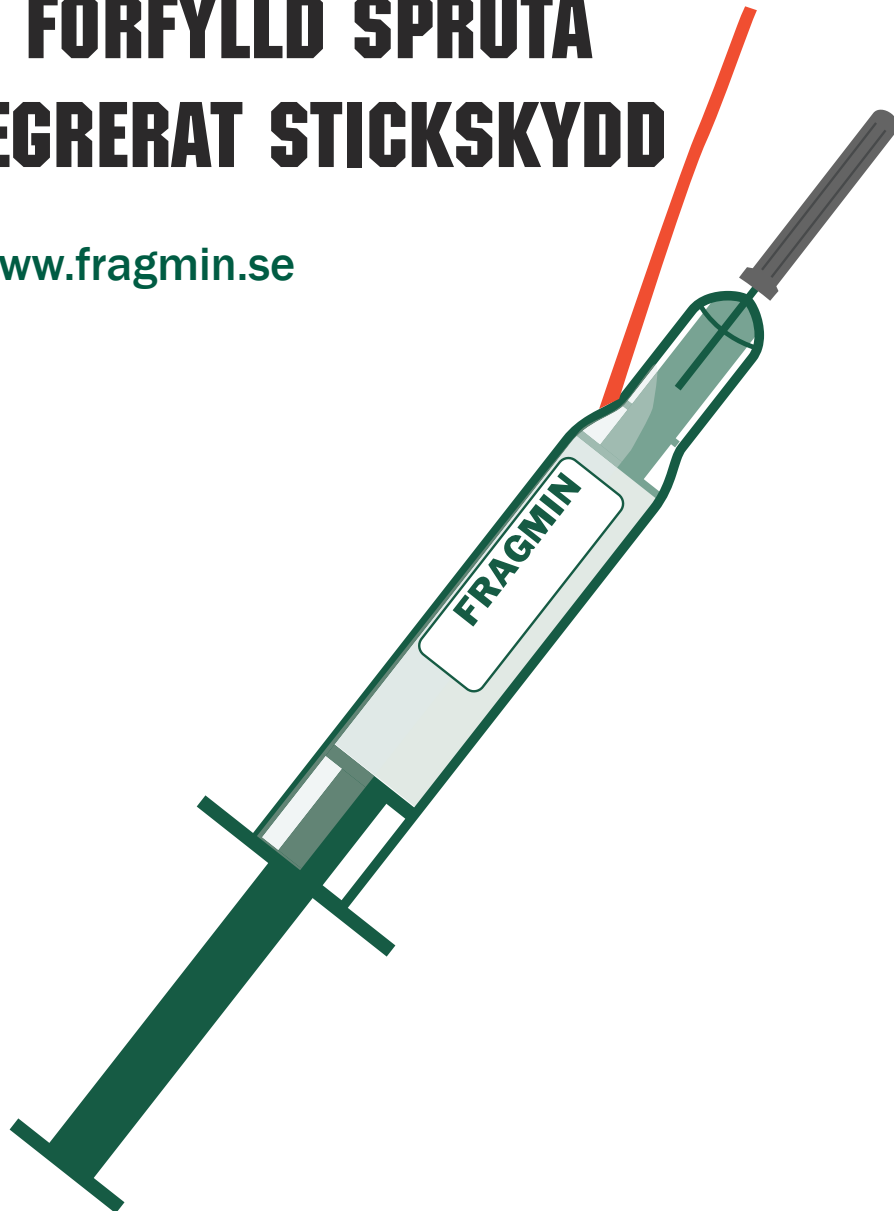
ABLATION – Plan B när
leverkirurgi inte är möjlig

CANCERCENTRUM VID MÄLARSJUKHUSET:

Större, mera och konstigare

FRAGMIN FÖRFYLLED SPRUTA MED INTEGRERAT STICKSKYDD

Läs mer på www.fragmin.se



Fragmin® (dalteparinnatrium). Rx. B01AB04. Ingår i läkemedelsförmånen. Godkända indikationer: 1. Behandling av akut djup ventrombos och lungemboli när trombolytisk behandling eller kirurgi inte är aktuell. 2. Cancerpatienter: Behandling och sekundärprevention av djup ventrombos och lungemboli. 3. Trombosprofylax vid kirurgi. 4. Profylax till patienter med kraftigt ökad risk för venös tromboembolism och som är tillfälligt immobiliserade p.g.a. akut sjukdomstillstånd som t.ex. hjärtinsufficiens, andningsinsufficiens, allvarlig infektion. 5. Instabil kranskärslssjukdom (instabil angina och icke Q-vågsinfarkt). 6. Trombosprofylax-antikoagulation vid extrakorporeal cirkulation under hemodialys och hemofiltration. Kontraindikationer: Överkänslighet för Fragmin eller andra lågmolekylära hepariner och/eller heparin t.ex. tidigare konstaterad eller misstänkt immunologiskt medierad heparininducerad trombocytopeni (typ II). Akut gastroduodenalt ulcus och hjärnblödning eller annan aktiv blödning. Svår koagulationsrubbnig. Akut eller subakut septisk endokardit. Skador och operationer i centrala nervsystemet, öga och öra. Epidural anestesi eller punktion av spinalkanal och samtidig behandling med höga doser dalteparin (såsom vid behandling av akut djup venös trombos, lungemboli och instabil kranskärslssjukdom). Epidural anestesi under förlossning är absolut kontraindicerat hos kvinnor som behandlas med antikoagulantia. Hos gravida kvinnor har halveringstider för dalteparin på 4-5 timmar uppmätts under den sista trimestern. Styrkor: 2500 IE/ml, 10000 IE/ml, 25000 IE/ml. Förpackningar och priser: se www.fass.se. För gällande priser på sjukhusartiklar på rekvisition, se regionala upphandlingsavtal. Datum för senaste översyn av produktresumén 2013-10-22. För mer information se www.fass.se. www.pfizer.se.



Våren kommer – och med den Onkologidagarna

Detta nummer kommer ut i samband med Onkologidagarna i Eskilstuna, vilket föranlett oss att i förväg besöka Sörmlands onkologiska klinik på Mälarsjukhuset för att se hur de har det. Det blev ett möte med positiva förtecken på en onkologiklinik där landstinget satsat drygt 100 miljoner på en ombyggnad som nu har två år på nacken. Landstinget är även positivt till forskning, vilket märks på de 20 kliniska studier som bedrivs för närvarande. Om detta och en hel del till kan ni läsa i reportaget.

För övrigt bjuder detta nummer bland annat på en debattartikel om att effektivisera dataöverföringen till kvalitetsregister, en artikel om biomarkören A1B1 som kan förutspå effekt av adjuvant tamoxifen, en upptäckt som tilldelades Guldpillret 2013, och en artikel om ablationsteknik där leverkirurgi inte är möjlig, en teknik som håller på att utvecklas mot att bli kurativt syftande.

Så här till vårens ankomst har vi sjösatt vår nya hemsida där ni kan ta del av nyheter inom cancerområdet, prenumerera på nyhetsbrev, ladda hem tidningen med mera. Adressen är densamma som tidigare: onkologiisverige.se. Välkommen dit!

Slutligen vill vi be om ursäkt för ett tekniskt fel i förra utgåvan av tidningen vilket ledde till att flera bilder i artikeln om RANO-kriterierna av Elna-Marie Larsson saknade viktig information. Detta innebär att bilderna blev utan värde och vi publicerar därför artikeln igen i sin helhet i detta nummer. Jag hoppas att den därmed får den uppmärksamhet den förtjänar.

Trevlig läsning i vårsolen!

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

Flexibilitet för patienten

Effentora är en ny transmukosal opioidformulering som kan administreras både **BUCKALT** och **SUBLINGUALT**.

Effentora är indicerad för genombrottssmärta hos vuxna cancerpatienter som redan står på underhållsbehandling med långverkande opioider.

BUCKALT



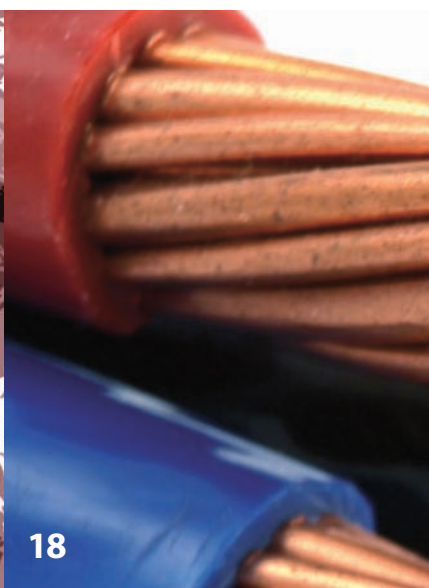
SUBLINGUALT



Effentora (fentanyl), Rx, F,  Beroendeframkallande medel. Iakttag största försiktighet vid förskrivning av detta läkemedel. N02AB03. Effentora används för behandling av genombrottssmärta hos vuxna cancerpatienter som redan behandlas med opioider som underhållsbehandling vid långvarig cancersmärta. Buckaltablett 100, 200, 400, 600 och 800 mikrogram. Effentora tillhandahålls av Teva Sweden AB, Box 1070, 251 10 Helsingborg, www.teva.se. För ytterligare information samt pris se www.fass.se. Datum för översyn av produktresumé: 2013-02.



14



18



38



26



34



48

Matstrupscancer

Symptomkluster indikator på överlevnad efter esofagus-canceroperation 14
Anna Wikman

Forskning

Cisplatin kan binda till proteiner i cellens koppartransportsystem 18
Maria Espling

Gammasekretashämmare motverkar onkogen TGFβ-signalering 54
Marene Landström

Patientperspektiv

Det behövs en "diagnoskurator" inom cancervården 24
Eva-Maria Strömsholm

Bröstcancer

Ny biomarkör kan göra tamoxifenbehandling mer träffsäker 26
Sara Alkner, Mårten Fernö och Lisa Rydén

Vardagsliv vid bröstcancer – en fråga om omständigheter 48
Sara Lilliehorn

Bröstcancerpatientens tumör innehåller prognostisk information 72
Toshima Parris

Debatt

Låt professionen vara med och utveckla cancervården 34
Mef Nilbert

Kliniken i fokus

Cancercentrum vid Mälarsjukhuset: Större, mera och konstigare 38
Jan-Olof Smedberg

Levercancer

Ablation – Plan B när leverkirurgi inte är möjlig 60
Jacob Freedman

Hudcancer

Klinikens mål: Minska dödlighet i hudcancer 66
Magnus Bäcklund, Petra Kjellman och Anne Wetter

Hjärntumör

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

Utbildning/Seminarie

Karolinska Hematology Seminar 85
Immuno Onkology Seminar 86

Redaktörens rader

3

Redaktionsråd

4

Notiser

8

Den enda BRAF-hämmaren med bevisad överlevnadsvinst¹

När du träffar en patient med metastaserat malignt melanom, vad står bakom den behandling du väljer? Effekt och säkerhet av Zelboraf har utvärderats hos nästan 4000 patienter i kliniska studier¹⁻³. Det är erfarenhet att föra vidare till dina patienter.

Referenser:

1. Zelboraf produktresumé, December 2013. 2. Larkin J et al. Open-label, Multicenter Safety Study with Vemurafenib in Patients with BRAFV600 Mutation-Positive Metastatic Melanoma: Interim Analysis. Presented at the 2013 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO); May 31-June 4, 2013; Chicago, Illinois. 3. Flaherty K et al. Inhibition of Mutated, Activated BRAF in Metastatic Melanoma. N Engl J Med 2010;363:809-19.

Zelboraf® (vemurafenib)

Indikationer: Vemurafenib är indicerat som monoterapi för behandling av vuxna patienter med BRAF V600 mutationspositivt icke-resektabelt eller metastaserat melanom. **Dosering:** Den rekommenderade dosen vemurafenib är fyra tabletter à 240 mg två gånger dagligen. **Beredningsform och förpackningar:** Filmdragerade tabletter à 240 mg vemurafenib i blisterförpackningar om 56 tabletter. **Varningar och försiktighet:** Solkänslighet, skivepitelcancer, avvikande levervärden, förlängd QT-tid. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot aktiva substansen eller mot något ingående hjälpämne. Produktresumé uppdaterad december 2013. (L01XE15, Rx, EF)

▼ 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.



För mer information: www.fass.se.

Roche AB, 08-726 12 00, www.roche.se, SE.ZEL.1402.1, Mars 2014

Zelboraf®
vemurafenib

Tafinlar ingår i högkostnadsskyddet

Tafinlar (dabrafenib) för behandling av vuxna patienter med malignt hudmelanom som har metastaserat eller som inte kan tas bort kirurgiskt ingår i högkostnadsskyddet från februari 2014. Tafinlar är endast avsett för patienter vars melanomtumörceller har undersökts och visat sig ha BRAF V600-mutation i sina gener.

I den kliniska huvudstudien visades bättre effekt för Tafinlar jämfört med cancerläkemedlet dakarbazin, mätt i form av hur länge patienter överlevde innan deras sjukdom förvärrades. Det fanns också en skillnad i medianöverlevnad mellan grupperna, till Tafinlars fördel. Företaget har även i en hälsoekonomisk analys jämfört Tafinlar med dakarbazin. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, bedömer att kostnaden för nytta av behandling med Tafinlar är hög. Sjukdomens mycket höga svårighetsgrad gör dock att läkemedlet får bedömas vara ett kostnadseffektivt behandlingsalternativ. (Källa: TLV)

PSA-testning och tidig behandling minskar dödligheten i prostatacancer

Dödligheten i prostatacancer är lägre i landsting som har en hög aktivitet när det gäller PSA-testning, jämfört med dem som har låg aktivitet. Det visar Umeåforskare i en studie som publiceras i tidskriften Journal of the National Cancer Institute.

Studien, som baseras på data från Cancerregistret, Dödsorsaksregistret och Nationella prostatacancerregistret (NPCR), omfattar alla svenska män som fick diagnosen prostatacancer 1990–2009. Dödlighet på grund av sjukdomen har sedan delats in i län, kopplat till antalet fall av prostatacancer.

– Studien visar att dödligheten i prostatacancer minskat med 20 procent i de landsting som hade högst frekvens av PSA-testning, jämfört med dem som hade lägst, säger Pär Stattin, överläkare vid Norrlands universitetssjukhus i Umeå och professor i urologi vid Umeå universitet, som har lett studien.

Pär Stattin berättar att resultaten från den aktuella studien överensstämmer med resultat som tidigare har redovisats i en stor europeisk randomiserad studie, vilket han anser ger ytterligare stöd för att PSA-testning ger en viss minskning av dödligheten i prostatacancer. Men eftersom den måttliga vinsten i överlevnad ska balanseras med de negativa sidorna av PSA-testning och tidig behandling ska resultaten inte tas som intäkt för att rekommendera allmän screening för prostatacancer.

Den här studien visar på behovet av förfinade strategier för PSA-testning och bättre behandlingsstrategier för prostatacancer, avslutar Pär Stattin. Källa: Umeå universitet



Rapport om aromatashämmande läkemedel vid tidig ER-positiv bröstcancer

I Sverige opereras varje år mer än 8 000 kvinnor på grund av bröstcancer, varav cirka 5 800 är kvinnor som har passerat klimakteriet (postmenopausala). I den postmenopausala patientgruppen har cirka 85 procent en ER-positiv (östrogenreceptorpositiv) tumör som är radikalt opererad utan kliniska tecken till fjärrspridning. Efter kirurgi ges tilläggsbehandling med hormonella läkemedel hos minst 90 procent av dessa kvinnor (cirka 4 400) med syfte att minska risken för återfall och för tidig död. Eftersom tumörcellerna i de flesta fall är beroende av östrogen för att kunna dela sig kan antiöstrogena läkemedel minska risken för återfall och förbättra långtidsöverlevnaden.

Sedan 1980-talet fram till för cirka tio år sedan var tamoxifen förstahandsläkemedlet vid behandling av ER-positiv bröstcancer. Aromatashämmande läkemedel har nu sedan flera år också använts i detta syfte, men långtidsdata som bekräftar överlevnadsvinst och som beskriver risken för långtidsbiverkningar har varit tillgängliga först de sista åren.

År 2005 utgav SBU en Alertrapport om aromatashämmande läkemedel vid bröstcancer. Rapporten drog slutsatsen att aromatashämmande läkemedel (letrozol, anastrozol och exemestan) som förstahandsbehandling vid avancerad bröstcancer har visats förlänga tiden till dess att sjukdomen progredierar jämfört med tamoxifen och att adjuvant behandling med aromatashämmare minskar risken för återfall jämfört med tamoxifen, baserat på studier med uppföljning upp till cirka fem år.

Dock saknades vetenskaplig dokumentation om effekterna på längre sikt beträffande överlevnad och biverkningar. Det fanns begränsad kunskap om kostnadseffektiviteten.

Den nya rapporten utvärderar effekterna av aromatashämmare som adjuvant behandling vid olika behandlingsstrategier vid tidig bröstcancer hos postmenopausala kvinnor, där tumören avlägsnats kirurgiskt och där kliniska tecken på fjärrmetastaser inte finns. Effektmåttarna var sjukdomsfri och total överlevnad vid fem års uppföljning eller mer.

Därutöver redovisas biverkningar vid behandling med aromatashämmare i form av död utan återfall, cancer i livmodern, blodproppar och biverkningar från hjärtats och hjärnans kärl. Dessutom rapporteras hälsorelaterad livskvalitet, kognitiva biverkningar och prediktiva värden av biomarkörer. Källa: SBU

PSA

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.



Kirurgi ökar överlevnaden för män med prostatacancer

Omkring 350 000 män diagnostiseras med prostatacancer i Europa varje år och risken att drabbas under en livstid är en på sex. Förhoppningen är nu att resultaten från en aktuell studie, som publiceras online i British Medical Journal (BMJ), ska kunna erbjuda stöd i valet av lämplig behandling.

Studien visar att patienter med lokaliserad cancer i prostata hade ökad chans att överleva om de i första hand behandlades kirurgiskt. Den största fördelen med kirurgi jämfört med strålning sågs vid så kallad intermediär och högriskcancer för unga män respektive män med generellt bättre hälsa. Forskarna kunde se fördelar för män med lågriskcancer, men dessa män har låg risk att dö i prostatacancer oavsett val av behandling.

– Även om vi hoppas att den här studien ska ha betydelse i beslutsprocessen för patienten och hans läkare ska man ha klart för sig att vi enbart tittade på livslängden kopplat till behandling av prostatacancer. När det gäller eventuella bieffekter som olika behandlingar har på livskvaliteten måste man utgå ifrån att patienter har olika sätt att se på livskvalitet i förhållande till livslängd, säger Prasanna Sooriakumaran, kirurg och forskare i Oxford, Storbritannien, även verksam som gästforskare vid Karolinska institutet.

I den nu publicerade studien följdes i stort sett samtliga män i Sverige som diagnostiserats med prostatacancer från 1998 och framåt. Data från Nationella prostatacancerregistret samkördes med åtta andra nationella register, inklusive socialstyrelsens patient- och dödsorsaksregister. Forskarna analyserade information om bland annat tumörtyp, sjukdomsstadium, patientens ålder och medicinska historia och socioekonomisk status.

– De svenska databaser som vi använde i den här studien är de mest kompletta och aktuella i världen när det gäller överlevnad kopplad till män med prostatacancer, men det är samtidigt viktigt att komma ihåg att Sverige skiljer sig demografiskt från många länder och studien kan behöva kompletteras med ytterligare forskning om andra populationer, säger Peter Wiklund, professor vid Karolinska institutet och en av studiens författare. Källa: Karolinska institutet

Syrgaskänsligt protein möjligt vapen mot cancer

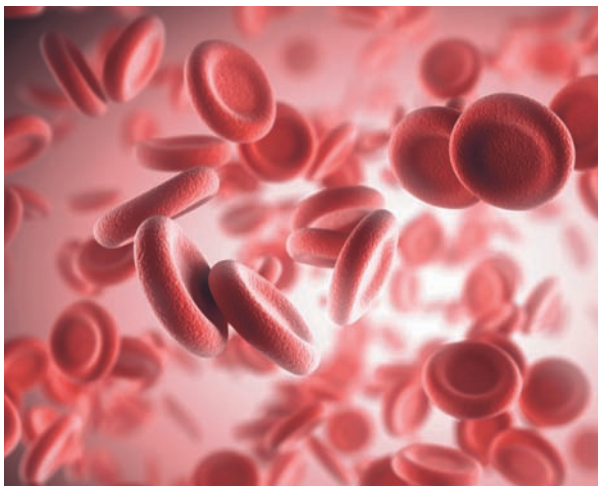
Forskare från Karolinska institutet presenterar i en artikel i PNAS en ny proteinmekanism som bidrar till att förbättra blodgenomströmning i vävnad vid låga syrgasnivåer efter exempelvis en stroke. Förhoppningen är nu att de nya rönen ska kunna användas omvänt för att utveckla läkemedel mot cancer.

Arbetet med den aktuella studien har letts av Lorenz Poellinger, professor i molekylärbiologi vid Institutionen för cell- och molekylärbiologi. Tillsammans med sina kollegor vid Karolinska institutet och Göteborgs universitet har han bland annat intresserat sig för det syrgaskänsliga proteinet HIF-1alfa. Detta protein fungerar genregulatoriskt, det vill säga det sätter igång de gener som är viktiga för att bilda nya blodkärl i vävnad i kroppen där syretillförseln av någon anledning minskat och för att anpassa ämnesomsättningen i drabbad vävnad till en låg syrgasnivå. Det sistnämnda är viktigt för vävnadens förmåga att överleva syrgassvälten.

Efter en stroke eller vid åderförkalkning sjunker syrgasnivåerna i delar av hjärnan respektive hjärtat, varpå funktionen av HIF-1alfa aktiveras. Men låga syrgasnivåer uppmäts medicinskt även i växande cancertumörer, där tumörmassans centrum fjärras mer och mer från syrgasförsörjande blodkärl. Ett sätt att komma åt vissa tumörer skulle därför kunna vara att stoppa de mekanismer som bidrar till nybildning av blodkärl.

I den nu publicerade studien har forskarna upptäckt att en cells eller vävnads biologiska svar på låga syrgasnivåer inte bara styrs av proteinet HIF-1alfa, utan även av en ny mekanism som omfattar ytterligare ett protein, kallat filamin A. Detta protein är del av det så kallade cellskelettet, stora trådliknande proteiner som ger mekaniskt stöd till cellerna. Forskarna fann att filamin A klyvs till mindre fragment vid låga syrgasnivåer. Ett av dessa fragment är litet nog att gå in i cellkärnan, där det fysiskt kopplas ihop med det syrgaskänsliga genregulatoriska proteinet.

– Det kommer nu att vara intressant att undersöka om det går att utveckla läkemedel som stör interaktionen mellan det syrgaskänsliga proteinet och cellens skelettprotein, för att på så vis hämma tillväxten i syrgassvultna tumörer, säger Lorenz Poellinger. Källa: Karolinska institutet



REMEMBER 3 DISTINCT COMPONENTS IN THE VEGF-SIGNALING PATHWAY¹⁻³

ANGIOGENESIS



Component 1:
VEGF ligands
circulating in the body¹⁻³

Component 2:
The receptors' extracellular
VEGF-binding domains¹⁻³

Component 3:
The receptors' intracellular
tyrosine kinase domains¹⁻³

VEGF=vascular endothelial growth factor.

In an effort to improve the care of people living with cancer,
Lilly Oncology remains committed to studying different VEGF-
signaling events needed for angiogenesis.

References: 1. Olsson AK, et al. Nat Rev Mol Cell Biol. 2006;7(5):359-371. 2. Youssoufian H, et al. Clin Cancer Res. 2007;13(suppl 18):5544s-5548s. 3. Kowanetz M, Ferrara N. Clin Cancer Res. 2006;12(17):5018-5022.

© 2013, Lilly USA, LLC. ALL RIGHTS RESERVED.

Eli Lilly Sweden AB
Box 721
SE-169 27 Solna
Sweden
www.lillyoncology.se



Njurcancers svaga punkt avslöjad

Njurcancer cellers ämnesomsättning skiljer sig mycket från andra typer av cancer. Det visar en studie som gjorts av en grupp forskare på Chalmers. Upptäckten öppnar för nya metoder att diagnostisera den svårupptäckta cancerformen i ett tidigt skede, vilket kan ge nya förutsättningar att behandla sjukdomen. Forskarna har tittat på tio olika typer av cancer och deras ämnesomsättning. När de analyserade hur olika friska celler reglerar sin ämnesomsättning efter att de omvandlats till cancer celler gjorde de en oväntad upptäckt.

– Det var en cancerform som utmärkte sig. Njurcancer celler har en alldeles speciell omprogrammering av sin ämnesomsättning, som är dess svaga punkt. Det som var mest intressant var att vi fann att denna svaghet bör kunna mätas i ett enkelt blodprov och vi räknar med att inom några få år ha en metod som gör det möjligt att på ett enkelt sätt se om någon har njurcancer, säger professor Jens Nielsen som leder forskargruppen. Resultaten av studien visar också att det på sikt kan bli möjligt att påverka njurcancer cellens ämnesomsättning, för att på så sätt förstöra cancer cellen.

– Njurcancer cellerna måste kämpa för sin överlevnad då de har en störd ämnesomsättning. Det gör att man kan skräddarsy ett sätt att förstärka cancer cellernas svaga sidor och helt enkelt döda dem, utan att skada njurens vanliga celler, säger Francesco Gatto som byggt cellmodellerna. Studien publiceras i den vetenskapliga tidskriften PNAS.

Källa: Chalmers

Ny Uppsala ledd studie kartlägger D-vitaminbrist vid barn cancer

D-vitaminbrist är vanligt hos barn som behandlas för och som överlevt en cancersjukdom. Detta kan både leda till bensjukhet och ökad infektionskänslighet. Men det saknas kunskap om hur vanlig vitaminbristen är, vilka konsekvenser detta får och behovet av extra tillskott. I en ny studie ska forskare vid bland annat Akademiska sjukhuset räkna ut frågetecknen.

– Vi vet för lite om hur cancersjuka barn bör behandlas för D-vitaminbrist och vilka doser som krävs för att återställa normala värden. Förhoppningsvis kan våra resultat utmyнна i nya rekommendationer för vitamintillskott, säger Britt-Marie Frost, överläkare och sektionschef vid barnonkologiska kliniken på Akademiska barnsjukhuset.

De senaste årens forskning har visat att D-vitamin spelar större roll för hälsan än man tidigare trott. Vitaminet påverkar skelettets funktion och förebygger sannolikt även infektioner, hjärt-kärlsjukdom, metabola sjukdomar och cancer. D-vitaminbrist är vanligt både hos friska barn och barn med kroniska sjukdomar eller cancer. För dem krävs högre vitamin-doser än de gängse för att uppnå rätt nivåer i blodet.

– Preliminära resultat av finska studier indikerar att cancersjuka barn ofta drabbas av bensjukhet och har D-vitaminbrist. Inte minst med tanke på att cancersjuka barn löper risk för bensjukhet och andra sena biverkningar av sin behandling är det extra viktigt att undvika D-vitaminbrist, framhåller Britt-Marie Frost. Källa: Akademiska sjukhuset

Studie av tarmcancerscreening startar första kvartalet 2014

RCC samverkansgrupp är initiativtagare till en svensk tarmcancerscreeningstudie. En nationell arbetsgrupp under ledning av Rolf Hultcrantz, professor i gastroenterologi vid Karolinska institutet, har arbetat fram underlaget till studien SCREESCO (Screening of Swedish Colons) som förankrats på landstings- och regionnivå.

Studien är en viktig satsning på cancerförebyggande åtgärder och tidig diagnostik. Studiens huvudsakliga syfte är att visa om tarmscreening minskar risken att avlida i tarmcancer och vilken screeningmetod som är lämpligast. Även individens upplevelse av screeningen, hälsoekonomi, genomförande, deltagarfrekvens och orsaker till uteblivet deltagande studeras.

Inklusionen sker under tre år 2014–2016. Studien pågår i totalt fem år. 20 000 personer i åldrarna 59–62 år tillfrågas om deltagande. De genomgår då koloskopiundersökning vid ett tillfälle. 60 000 personer tillfrågas om att skicka in avföringsprov. Innehåller provet viss mängd blod genomförs koloskopiundersökning.

120 000 personer representerar den svenska befolkningen som inte screenas. Dessa följs genom nationella register. De flesta landsting och regioner har beslutat delta i studien. Information om studien kommer att finnas på RCC Uppsala Örebro hemsida.

Källa: RCC Uppsala/Örebro



Xalkori ingår i läkemedelsförmånen

Xalkori (crizotinib) är det första läkemedlet som hämmar ALK (anaplastiskt lymfomkinas), vid tidigare behandlad ALK-positiv icke-småcellig lungcancer.

Att Xalkori nu ingår i läkemedelsförmånen är en glädjande nyhet för denna patientgrupp, säger Karl Kölbeck, överläkare vid lungmedicinska kliniken vid Karolinska Universitetssjukhuset i Solna. Ett diagnostiskt test används för att identifiera om en tumör är ALK-positiv och enligt Karl Kölbeck blir det nu viktigt att systematiskt testa lungcancertumörer för att upptäcka de patienter som kan vara aktuella för behandling. Källa: Pfizer

HÅLL JÄRNET UTANFÖR KROPPEN

Kelerade patienter med lågrisk MDS lever längre tack vare färre hjärthändelser samt minskad oxidativ stress och progression till AML.¹ Katering 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

Beroende på hur patientens symtomkluster ser ut efter operation för cancer i matstrupen går det att bedöma risken för dödlighet. Därigenom går det även att identifiera en grupp patienter som behöver en intensivare uppföljning. Det visar en studie av forskargruppen för kirurgisk vårdvetenskap vid institutionen för molekylär medicin och kirurgi vid Karolinska institutet. Här presenteras studien av **Anna Wikman**, hälsopsykolog och postdoktoral forskare, som är den inom gruppen som genomfört den.

Sverige drabbas årligen cirka 450 personer av cancer i matstrupen, esofaguscancer. Denna sjukdom är den sjätte vanligaste cancerformen i världen med en femårsöverlevnad på mindre än 10 procent i Europa¹. Män drabbas i större utsträckning än kvinnor och medelålder vid diagnos är mellan 65 och 70 år.

De vanligaste tumörformerna i esofagus är skivepitelcancer och adenocarcinom. Incidensen av adenocarcinom i västvärlden har ökat kraftigt under det senaste årtiondet och förekomsten av adenocarcinom överskrider nu förekomsten av skivepitelcancer. De starkaste riskfaktorerna för adenocarcinom i esofagus är fetma, gastroesofageal reflux, Barretts esofagus och manligt kön. Rökning och överkonsumtion av alkohol är de starkaste riskfaktorerna för skivepitelcancer i esofagus.

SYMTOMEN UPPTÄCKS SENT

Då esofagus är elastisk i sin natur uppstår de vanligaste symtomen, sväljningssvårigheter och viktnedgång, ofta först i ett sent skede, varför tumören diagnostiseras sent, med små möjligheter att bota patienten. Endast ungefär en fjärdedel av patienterna uppfyller kriterierna för kurativt syftande behandling.

I dagsläget består denna behandling av ett omfattande kirurgiskt ingrepp, esofagektomi (som regel efter neoadjuvant kemo- eller kemoradioterapi), där hela eller delar av esofagus tas bort och vanligen ersätts av att magsäcken konstrueras till en tub och fästs i den övre delen av resterande esofagus. För att kunna genomföra operationen sker ingrepp i både buk- och brösthåla och även ibland på halsen.

Dessvärre har även patienter som genomgår denna potentiellt botande operation en relativt dålig prognos, med en genomsnittlig femårsöverlevnad på ungefär 31 procent².

Efter esofagektomi upplever majoriteten av patienterna ett flertal symtom, som sväljningssvårigheter, ätsvårigheter, reflux, smärta och utmattning. Dessa symtom har en starkt negativ inverkan på patienternas livskvalitet och dagliga liv. Tidigare studier har också visat ett samband mellan enskilda symtom (exempelvis utmattning, smärta, andningssvårigheter,

sväljningssvårigheter, aptitförlust, reflux) och överlevnad efter esofagektomi³⁻⁷.

Forskning på andra cancerformer tyder på att symtomen har en tendens att bilda kluster och att sådana kluster kan kopplas till olika utfallsmått som livskvalitet och överlevnad⁸, alltså användas som en slags riskindikator. Förekomsten av symtomkluster hos patienter som genomgått esofagektomi och ett eventuellt samband med överlevnad har däremot inte undersökts tidigare.

Vi var därför i huvudsak intresserade av att undersöka följande två frågeställningar i denna studie:

1. Formar symtom som rapporteras av patienter 6 månader efter esofagektomi specifika symtomkluster?

2. Är eventuella symtomkluster associerade med överlevnad efter esofagektomi efter justering för andra kända prognostiska faktorer?

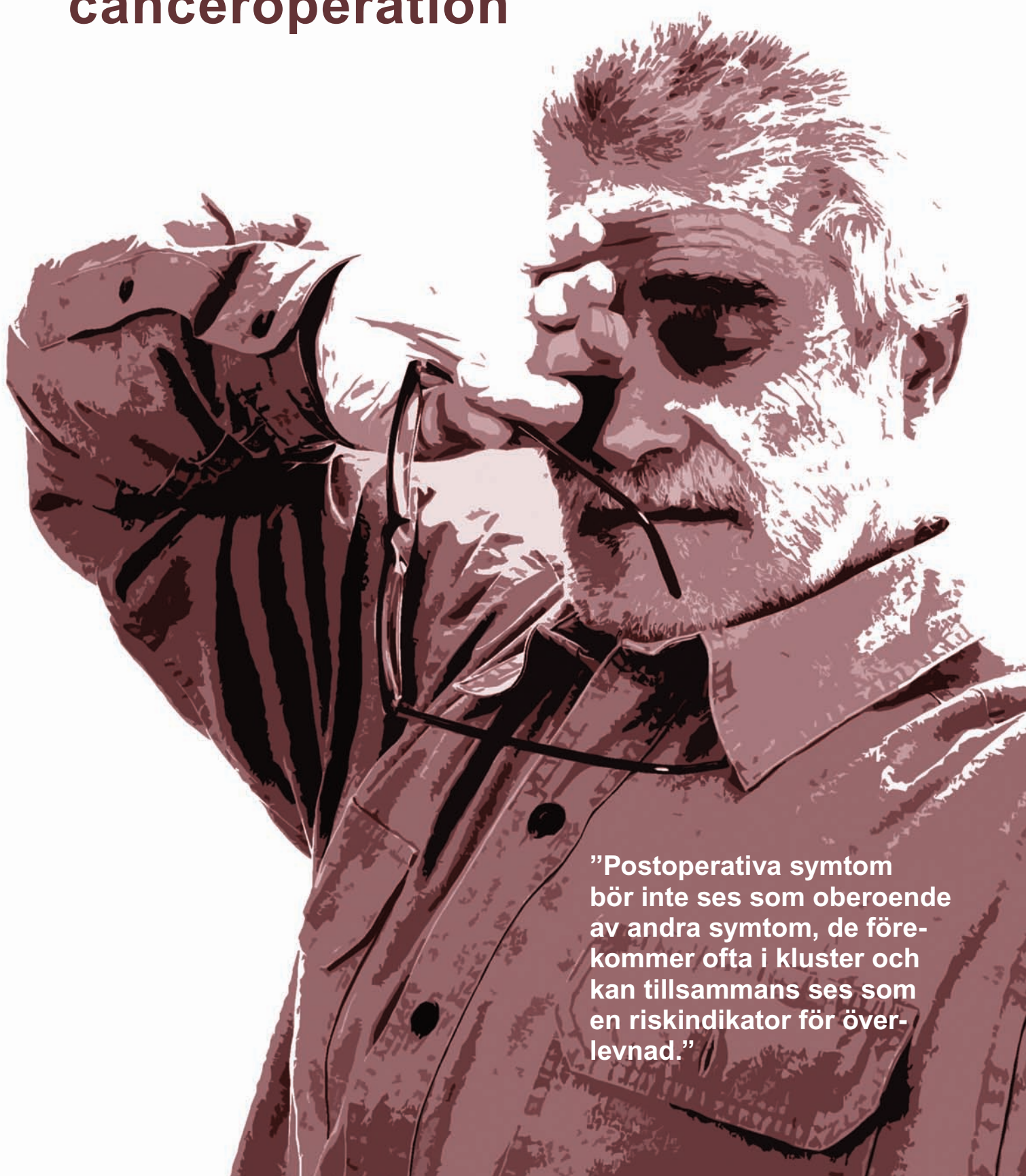
METOD

Vi analyserade data från vår omfattande nationella kohortstudie, SECC (Svenska Esofagus- och Cardia Cancer-studien). I denna kohort ingår 90 procent av alla patienter i Sverige som opererades för esofaguscancer från 2001 till och med 2005. Patienterna identifierades genom ett nationstäckande nätverk av behandlande läkare vid 174 sjukhusavdelningar. Uppgifter samlades in kontinuerligt via journaler och PAD-svar och inkluderade patient- (ålder, kön, BMI) och tumörkaraktäristika (tumörstadium, histologi, exakt lokalisation), information om operationen (operationstyp, operationstid), komplikationer och komorbiditeter.

Sex månader efter esofagektomin utvärderades symtom med hjälp av livskvalitetformuläret QLQ-C30 och den esofaguscancerspecifika modulen QLQ-OES18 från EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer).

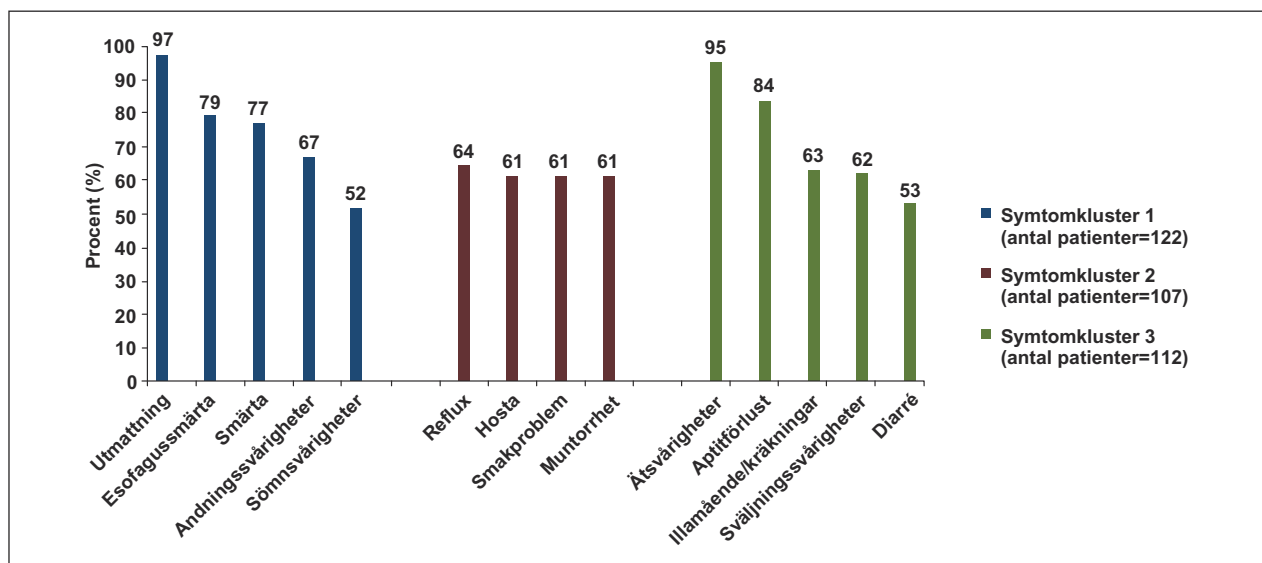
Patienter som svarade att de haft "en hel del" eller "mycket" problem med symtom under den senaste veckan bedömdes ha symtom medan patienter som svarade "inte alls" eller "lite"

Symptomkluster indikator på överlevnad efter **esofagus-canceroperation**



”Postoperativa symptom bör inte ses som oberoende av andra symptom, de förekommer ofta i kluster och kan tillsammans ses som en riskindikator för överlevnad.”

SYMPTOMKLUSTER HOS PATIENTER SOM OPERERATS FÖR ESOFAGUSCANCER



Figur 1. Diagrammet visar sammansättningen av de tre symptomkluster som identifierades från symptom rapporterade sex månader efter esofagektomi. Siffrorna visar proportionen i procent av rapporterade symptom inom varje kluster.

kategoriserades som symptomfria, detta enligt tidigare studier⁹. Information om femårsöverlevnad inhämtades från registret över totalbefolkningen (RTB).

STATISTISK ANALYS

Symptomklustren identifierades genom en principalkomponentsanalys (PCA) på 14 (av 18 möjliga) symptom som hade en prevalens på minst 15 procent i studiepopulationen (smärta, utmattning, illamående/kräkningar, andningssvårigheter, sömnssvårigheter, aptitförlust, diarré, sväljningssvårigheter, ätsvårigheter, reflux, esofagusmäta, muntorrhet, smakproblem, hosta).

Patienter som rapporterade minst hälften av symptomen i de identifierade klustren tilldelades klustertillhörighet. Denna metod har tidigare använts i studier av symptomkluster för andra cancerformer⁸. Överlevnad analyserades med Kaplan-Meiermetod och överlevnadstiden efter esofagektomi hos patienter med förekomst av symptomkluster jämfördes med patienter som saknade symptomkluster i ett log-ranktest.

En Cox regressionsanalys genomfördes för att analysera skillnader i överlevnadstid mellan patienter med och utan symptomkluster samtidigt som vi justerade för inverkan av andra kända prognostiska riskfaktorer (ålder, kön, tumörstadium, histologi, operationstyp, komplikationer och komorbiditeter). Dessa resultat presenteras som hazard ratios (HR) med 95% konfidensintervaller (KI).

TRE SYMPTOMKLUSTER

Av de 616 patienter som inkluderades i kohorten avled 110 (18 procent) före sexmånadersuppföljningen. Av resterande patienter deltog 402 (79 procent) i symptomutvärderingen vid sex månader efter operationen.

Tre symptomkluster identifierades och de symptom som formade respektive kluster presenteras i figur 1. Symptomkluster

1 förekom hos 30 procent av patienterna, symptomkluster 2 hos 27 procent och symptomkluster 3 hos 28 procent. Medianöverlevnaden var 18 månader hos patienter med symptomkluster 1 och 21 månader hos patienter med symptomkluster 2 eller 3 (figur 2). Patienter som hörde till symptomkluster 2 eller 3 hade en statistiskt signifikant ökad risk för dödlighet jämfört med patienter som saknade dessa symptomkluster (HR 1,43; 95% KI 1,08–1,89 och HR 1,41; 95% KI 1,06–1,87). Denna ökade dödlighet var oberoende av andra kända prognostiska riskfaktorer.

SYMPTOMKLUSTER EN RISKINDIKATOR

Denna studie är den första som utvärderat förekomsten av symptomkluster hos patienter som opererats för esofagus cancer och dess påverkan på överlevnaden. Då prognosen för dessa patienter är dålig även efter potentiellt kurativ behandling är det av yttersta vikt att identifiera och öka förståelsen för riskfaktorer associerade med en ökad dödlighet.

Dessa resultat visar att postoperativa symptom inte bör ses som oberoende av andra symptom, utan att de ofta förekommer i kluster, och tillsammans kan ses som en riskindikator för överlevnad. Våra data inhämtades från en stor nationell, populationsbaserad studie av god validitet och högt deltagarantal och den analytiska metoden var baserad på tidigare forskning inom andra cancerformer, vilket styrker resultaten.

Det är dock viktigt att ta i beaktande att stabiliteten av dessa symptomkluster inte etablerats, och att den statistiska metod som använts för att identifiera klustren är känslig för exempelvis prevalensen av symptom i studiepopulationen och antal patienter som inkluderas i analysen.

Utöver detta analyserades enbart symptom jämfört med avsaknad av symptom utan att ta hänsyn till intensiteten av besvären. Intressant är dock att vi kunde visa att förekomsten av symptomkluster var associerat med en ungefär 40 procent ökad

risk för död inom fem år efter esofagektomi, även efter att en rad kända prognostiska riskfaktorer för dödlighet justerats för i den statistiska modellen.

HUVUDBUDSKAPET FRÅN DENNA STUDIE

Resultaten från den aktuella studien tyder på att läkare bör vara medvetna om att de postoperativa symtom som rapporteras av patienter med esofaguscancer sannolikt förekommer i specifika symtomkluster. Det kan vara viktigt att sjukvården är uppmärksam på patienter som rapporterar den kombination av symtom som format symtomklustren i denna studie.

Denna studie indikerar att det är viktigt att patienter ges stöd och hjälp baserat på deras individuella behov och specifika symtombild. Eftersom förekomsten av vissa symtomkluster är associerade med en ökad risk för dödlighet kan det vara möjligt att minska denna risk om man tar itu med dessa symtom tidigt. En intensivare uppföljning av patienter med vissa symtomkluster kan vara ett första steg.

STUDIEN

Wikman A, Johar A, Lagergren P. Presence of symptom clusters in surgically treated patients with esophageal cancer: Implications for survival. *Cancer* 2014; 120(2):286-293.

REFERENSER

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55:74-108.

2. Rouvelas I, Zeng W, Lindblad M, Viklund P, Ye W, Lagergren J. Survival after surgery for oesophageal cancer: a population-based study. *Lancet Oncol* 2005;6:864-70.

3. McKernan M, McMillan DC, Anderson JR, Angerson WJ, Stuart RC. The relationship between quality of life (EORTC QLQ-C30) and survival in patients with gastro-oesophageal cancer. *Br J Cancer* 2008;98:888-93.

4. Bergquist H, Johnsson A, Hammerlid E, Wenger U, Lundell L, Ruth M. Factors predicting survival in patients with advanced oesophageal cancer: a prospective multicentre evaluation. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:385-95.

5. Blazeby JM, Metcalfe C, Nicklin J, Barham CP, Donovan J, Alderson D. Association between quality of life scores and short-term outcome after surgery for cancer of the oesophagus or gastric cardia. *Br J Surg* 2005;92:1502-7.

6. Djärv T, Metcalfe C, Avery KN, Lagergren P, Blazeby JM. Prognostic value of changes in health-related quality of life scores during curative treatment for esophagogastric cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:1666-70.

7. Djärv T, Lagergren P. Six-month postoperative quality of life predicts long-term survival after oesophageal cancer surgery. *Eur J Cancer* 2011;47:530-5.

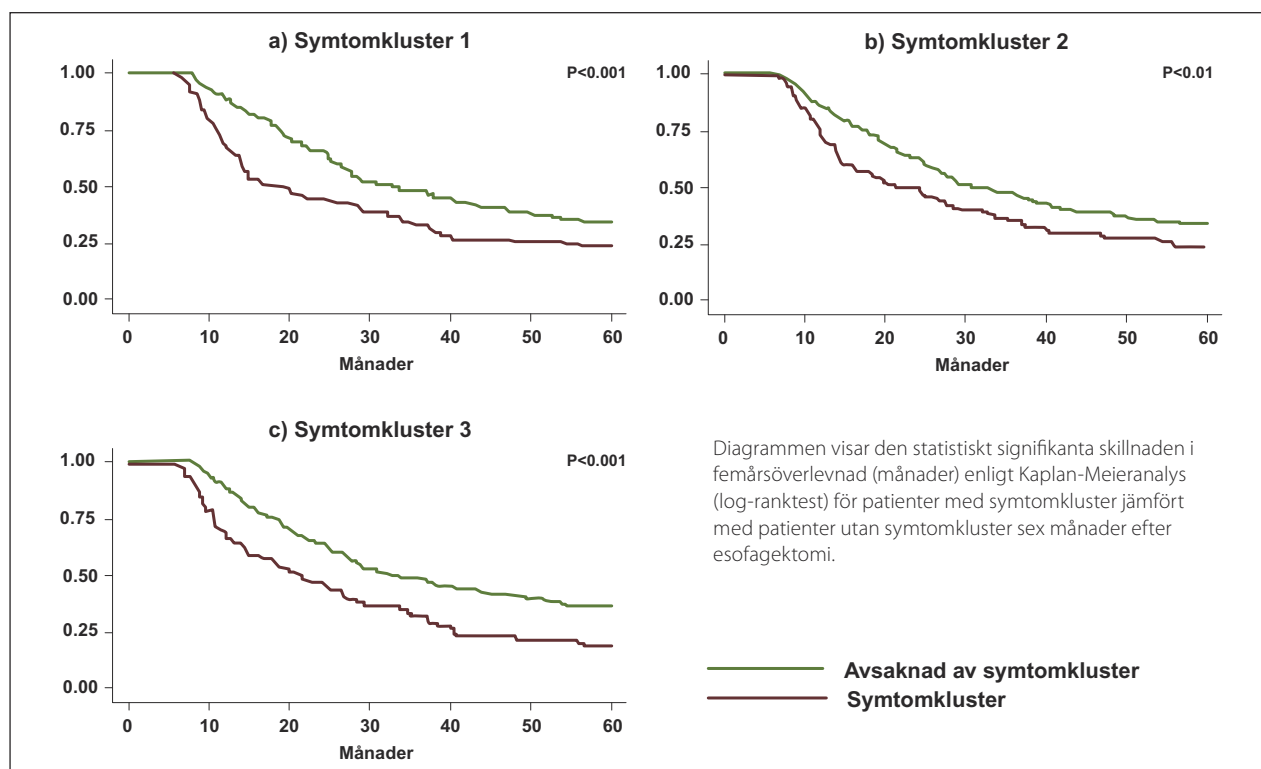
8. Aktas A, Walsh D, Rybicki L. Symptom clusters and prognosis in advanced cancer. *Support Care Cancer* 2012;20:2837-43.

9. Zucca AC, Boyes AW, Linden W, Girgis A. All's well that ends well? Quality of life and physical symptom clusters in long-term cancer survivors across cancer types. *J Pain Symptom Manage* 2012;43:720-31.

ANNA WIKMAN, HÄLSOPSYKOLOG OCH FORSKARE, KIRURGISK VÅRDVETENSKAP, INSTITUTIONEN FÖR MOLEKYLÄR MEDICIN OCH KIRURGI, KAROLINSKA INSTITUTET, ANNA.WIKMAN@KI.SE

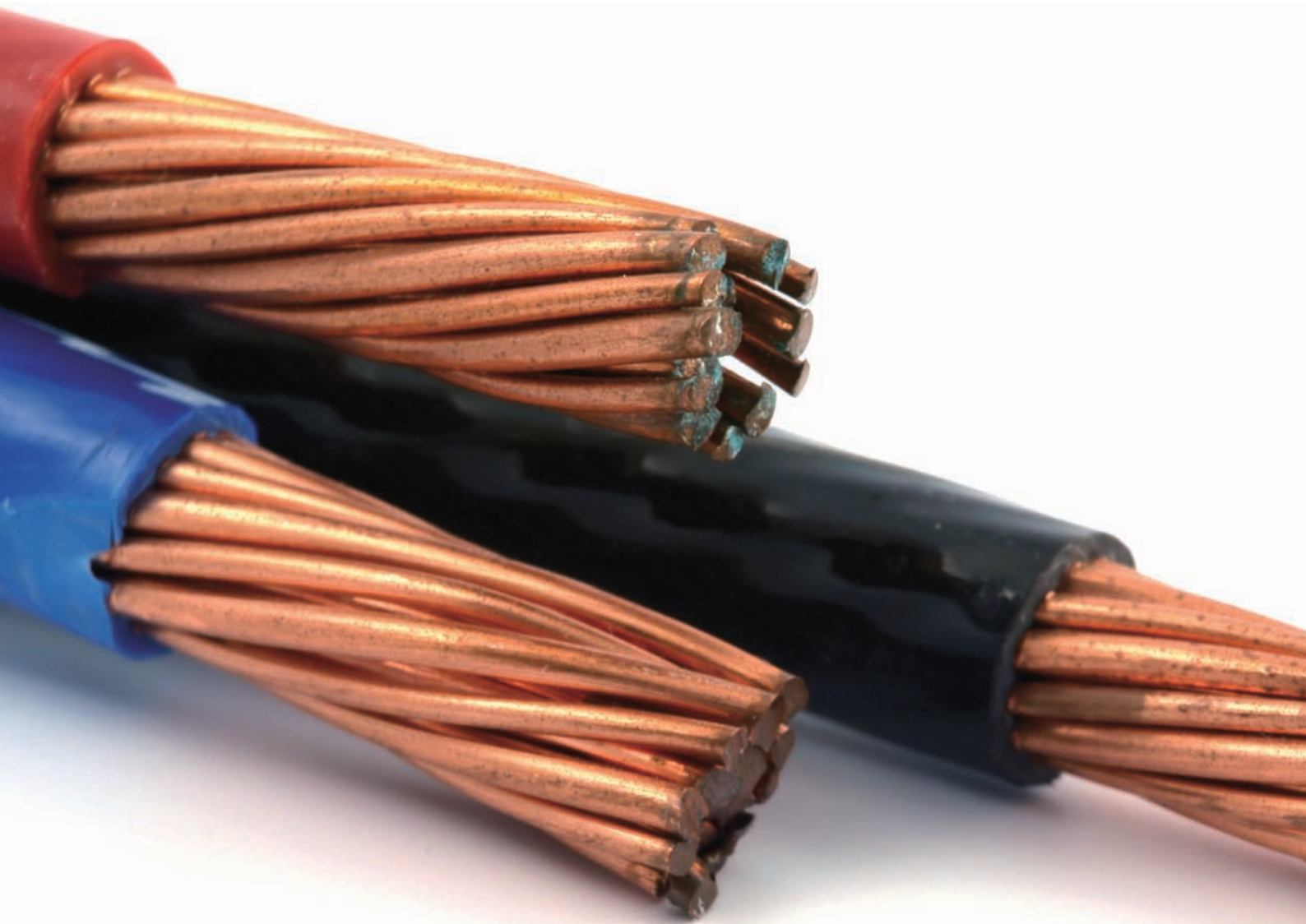


FEMÅRSÖVERLEVAD SEX MÅNADER EFTER ESOFAGEKТОMI



Cisplatin kan binda till proteiner i cellens koppartransportsystem

Ofta uppstår resistens vid behandling med cancerläkemedlet cisplatin. En hypotes är att platinaatomen i cisplatin binder till proteiner som normalt är designade för transport av koppar och därmed hindras nå sitt mål. I sin avhandling har **Maria Espling**, fil dr i kemi vid Kemiska institutionen, Umeå universitet, tillsammans med sina kollegor undersökt hur denna bindning kan uppstå. Här redogör hon för resultaten och vad som behöver göras härnäst för att bättre förstå resistensen.



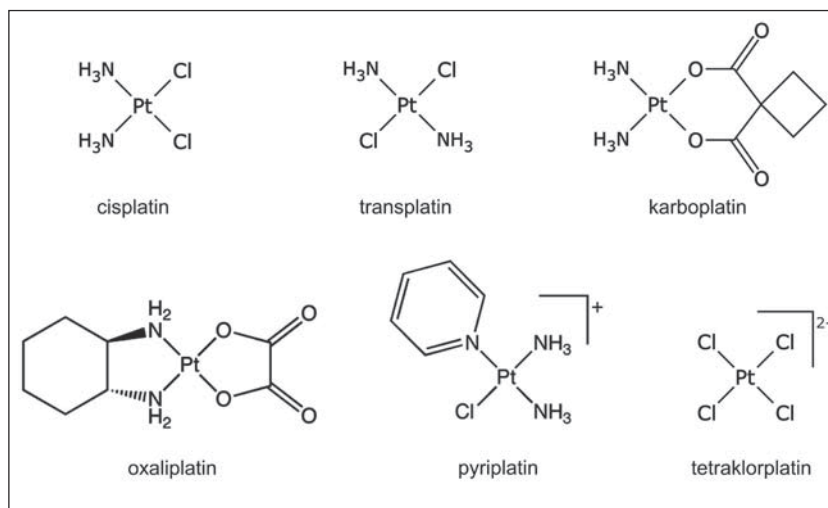
Mycket arbete återstår för att helt förstå hur en för kroppen icke-naturlig metall som platinum reagerar med proteiner i cellen designade för att binda de naturliga metallerna. Denna kunskap är viktig både ur perspektivet av kemiskt grundforskning och i slutänden medicinsk kunskap.

Det ska inte glömmas bort att flera andra mekanismer än de koppar-transporterande proteinerna är inblandade i cisplatin's resa genom cellen. Kombinationen av cellstudier och kemisk grundforskning kan ge oss många viktiga resultat. Systemen behöver undersökas i en cellulär miljö där det finns en tävling mellan cisplatin och olika proteiner, men resultaten behöver kompletteras med information på en molekylär nivå. Genom en bättre kartläggning om hur cytostatikan reagerar och verkar inne i cellen kan vi öka kunskapen om sätt att förlänga dess tänkta effekt.

Cisplatin är ett cancerläkemedel som har bra effekt mot till exempel testikel-, äggstocks- och lungcancer. Det är uppbyggt av en central platinumatom och fyra mindre ligander, två kloratomer och två ammoniakgrupper (figur 1). Substansen syntetiserades redan 1845 av Michele Peyrone, men dess potential som cancerläkemedel upptäcktes först av Barnett Rosenberg i början av 1960-talet.

1978 godkändes cisplatin för behandling av cancer i USA och har sedan dess varit framgångsrikt, speciellt vid behandling av testikelcancer. Cisplatin ver-

PLATINUMBASERADE LÄKEMEDEL OCH LÄKEMEDELSLIKA SUBSTANSER



Figur 1: De olika platinumbaserade läkemedel och läkemedelslika substanser som använts i studien. Initialt användes endast cisplatin, efterhand utökade vi våra studier till att även innefatta de två läkemedlen oxaliplatin och carboplatin och tre andra platinumbaserade substanser som förekommer i biologiska studier i litteraturen (transplatin, pyriplatin och tetrakloroplatinate).

”Våra resultat visar att cisplatin kan binda till Atox1, och att koppar och cisplatin verkar binda till proteinet samtidigt.”

kar till största delen genom att binda till och därmed defunktionalisera DNA, främst i snabbt delande celler som tumörceller, vilket leder till celldöd. En nackdel är dock att patienter som behandlas med cisplatin ofta utvecklar resistens mot läkemedlet, och behandlingen kan behöva avbrytas för att den inte längre ger någon effekt¹.

OKLAR ANLEDNING TILL RESISTENS

Anledningen till att cisplatin ger resistens är inte klarlagd. Flera av cellens försvarssystem har påvisats vara inblandade, till exempel reparation av DNA eller detoxifiering av cisplatin av cellulära reducerande proteiner som glutathion. Ett av cellens många transportsystem, det

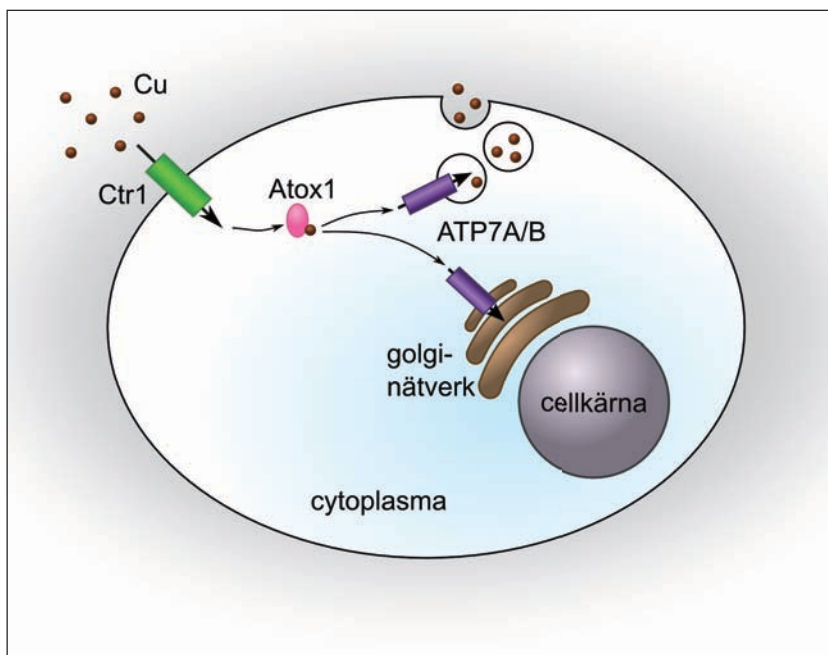
för koppartransport har visat sig påverka dess mottaglighet för cisplatin².

Koppar är ett essentiellt spårämne för oss människor och vi får det via kosten i bland annat nötter, oliver och choklad. Metallen är en viktig cofaktor i olika proteiner och biologiska processer, på grund av sin förmåga att snabbt växla mellan de två redox-formerna reducerat Cu(I) och oxiderat Cu(II), och därmed transportera elektroner.

Denna egenskap gör koppar till en väldigt reaktiv metall som i fritt tillstånd skulle orsaka skador i cellen. Därför regleras cellens kopparintag noga och inne i cellen transporteras koppar av olika transportproteiner till dess mål (figur 2). Atox1 är ett litet (7,5 kDa) protein

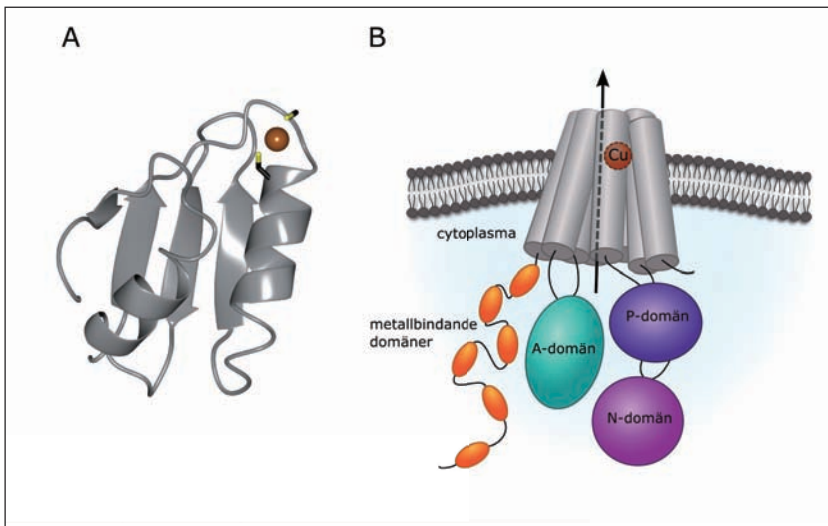


KOPPARTRANSPORTERANDE PROTEINER I CELLENS INRESEKRETORISKA SYSTEM



Figur 2: Schematisk illustration av proteiner inblandade i koppartransport i den mänskliga cellens sekretoriska system. Koppar tas in i cellen genom membranpumpen Ctr1 (grön) och ges direkt vidare till ett koppartransporterande protein, här Atox1 (rosa). Atox1 transporterar koppar vidare till de stora kopparpumparna ATP7A eller ATP7B (lila) som antingen finns i golginätverket (för att ge till nytillverkade proteiner som behöver koppar för sin funktion) eller i membrannära vesiklar (som kan transportera ut koppar ur cellen igen när koncentrationerna blir för höga intracellulärt).

KOPPARTRANSPORTERANDE PROTEINER



Figur 3: A. Atox1 (avbildat utifrån koordinaterna 1TL4, se ref 4) med koppar bundet i den kopparbindande regionen (holo protein). B. Schematisk struktur av ATP7A/B. Proteinet går igenom membranet i golginätverket. På den cytoplasmiska sidan finns de tre domänerna (A, P och N) ansvariga för att ge energi till att föra koppar genom membranet. De orangea domänerna är de sex metallbindande domänerna som i sin struktur är mycket lika Atox1 (A).

som bland annat kan transportera reducerat koppar från cellens kopparimportör (Ctr1) till golginätverket och de stora kopparpumparna ATP7A och ATP7B. Atox1 binder koppar mellan två svavelinnehållande cysteiner i ett evolutionärt konserverat metallbindande säte. Atox1 och dess kopparbindande säte liknar i hög grad de kopparbindande domäner som tar emot koppar i ATP7A/B (figur 3).

Cisplatin har i flera biokemiska och cellbaserade studier visat sig binda till och påverka koppartransporterande proteiner i cellens sekretoriska system: Ctr1, Atox1 och ATP7A/B (figur 2)³. Ctr1 styr till stor del cellens intag av cisplatin och har också visat sig vara en viktig faktor i resistens. ATP7A/B har föreslagits kunna exportera ut cisplatin ur cellen, med samma mekanism som dessa proteiner kan exportera ut överflödigt koppar. Dessutom har de många kopparbindande domänerna (sex stycken per protein) föreslagits kunna binda upp cisplatin, som en effektiv fälla för att sedan transporteras vidare för detoxifiering. Även Atox1 har påvisats vara inblandad i cisplatins transport genom cellen, även om det är mera outforskat.

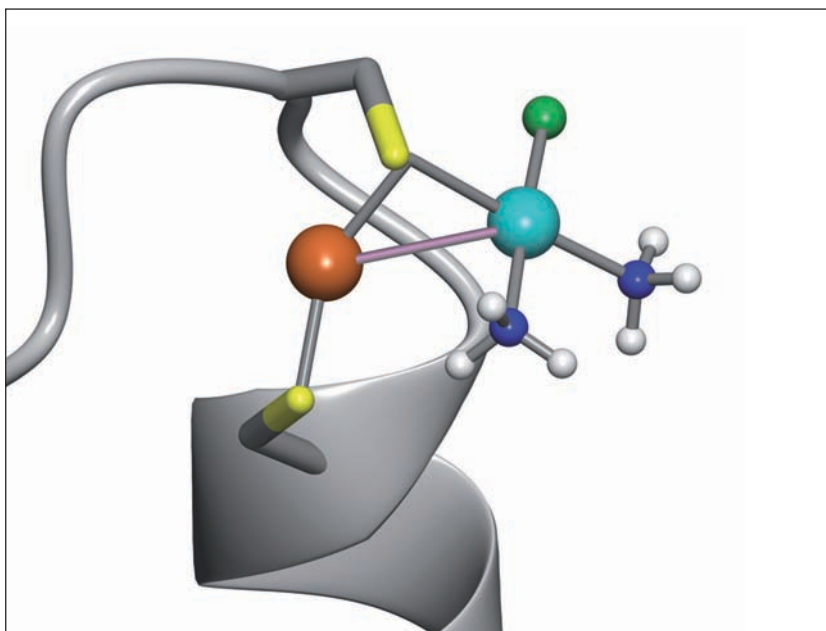
CISPLATINS INTERAKTION MED ATOX1

Mina studier har fokuserat på cisplatins interaktion med Atox1 på en molekylär nivå. Min handledare Pernilla Wittung-Stafshede och jag ville ta reda på om cisplatin binder till den metallbindande regionen hos Atox1 och i så fall vilka egenskaper den interaktionen har. Eftersom Atox1 liknar de metallbindande domänerna på ATP7A/B kan resultaten även belysa cisplatins interaktion med dessa proteiner, som är mera kända för att spela en biologisk roll för resistens mot cisplatin.

Vi har valt att inkludera koppar i våra experiment, eftersom det är det naturliga substratet för Atox1. Hur stor andel av Atox1-molekylerna som är laddade med koppar i cellen är okänt, men rimligt är att cisplatin påträffar både tomt (apo) och kopparbundet (holo) Atox1 *in vivo*.

Våra resultat visar att cisplatin kan binda till Atox1, och att koppar och cisplatin verkar binda till proteinet samtidigt. Med hjälp av bland annat CD-spektroskopi (cirkulär dikroism), NMR

MODELL AV SAMTIDIG BINDNING AV CISPLATIN OCH KOPPAR TILL ATOX1



Figur 4. Cisplatin modellerat i den kopparbindande regionen hos kopparladdat (holo) Atox1. Den lila bindningen representerar möjlig metall-metallinteraktion mellan koppar och platina, något vi också kunnat mäta med near-UV CD-spektroskopi. Modellen är beräknad i samarbete med David Andersson och Anna Linusson (Umeå universitet), se referens 6.

Förklaringar: svavel = gul; koppar = brun; platina = turkos; kväve = blå; klor = grön; väte = vit.

”Resultaten stärker teorin om att cisplatin kan transporteras längs kedjan av koppartransporterande proteiner i cellen på ett likande sätt som koppar gör.”

(kärnspinnresonans) och masspektroskopi kan vi se att ett unikt komplex bildas vid tillsats av de båda metallerna platina (cisplatin) och koppar, som inte liknar signalerna från Atox1 bundet till endast koppar eller endast cisplatin.

Med hjälp av CD-spektroskopi i våglängdsregionen 400–250 nm kan vi se signaler som indikerar interaktion mellan d-orbitalerna hos koppar och platina, och vi vet därför att de båda metallerna binder proteinet nära varandra³. Genom att undersöka varianter av Atox1 där vi genetiskt förändrat aminosyror i proteinet som potentiellt kan binda metaller, kan vi se att båda metallerna ensamt binder mellan de två cysteiner i det kopparbindande sätet.

När cisplatin binder till apo Atox1 liknar inbindningen den av koppar, men har en mera kovalent karaktär. När båda metallerna är närvarande kan vi se att de delar utrymmet runt de båda cysteiner. Ett svavel på en cystein kan binda upp till tre metalljoner, så teoretiskt sett skulle båda metallerna kunna binda till samma cystein.

Genom datormodellering (DFT-beräkningar) har vi hittat ett flertal lågenergetiska komplex med cisplatin bundet till en av cysteiner i kopparbundet Atox1 (figur 4)⁶. Dock kan vi med våra experimentiella metoder se att detta komplex sönderfaller relativt snabbt och proteinet veckas upp och sedan aggregerar in vitro. Detta gör vidare studier av

di-metallkomplexet komplicerade eftersom många biofysikaliska och strukturella metoder kräver stabila proteiner.

NYARE PLATINUMBASERADE LÄKEMEDEL

Vi har också undersökt andra platinumbaserade cancerläkemedel och läkemedelslika substanser (figur 1) som utvecklats efter upptäckten av cisplatin, bland annat de två godkända läkemedelssubstanserna karboplatin och oxaliplatin. De testade substanserna kan också binda till Atox1, men de påverkar proteinet på olika sätt⁷. Vi kan korrelera dessa skillnader till de kemiska egenskaperna hos de olika liganderna på substanserna. Speciellt tydlig är skillnaden för ligandernas geometriska positioner.

På grund av elektronfördelningen i sådana här platta metallkomplex ändras reaktiviteten kraftigt beroende på om reaktiva ligander sitter i *cis*- eller *trans*-position till varandra (bredvid eller mitt emot varandra). Endast en mindre fraktion av administrerat läkemedel når cellkärnan och DNA, en betydligt större andel reagerar med proteiner och andra biomolekyler extra- och intra-cellulärt. Att bättre förstå olika liganders interaktioner med proteiner kan bidra med kunskap till utvecklingen av nästa generations platinumbaserade läkemedel, där förhoppningen är färre biverkningar och minskad resistens.

CISPLATIN ÖVERFÖRS MELLAN PROTEINER

För att undersöka om cisplatin kan transporteras mellan de koppartransporterande proteinerna blandades cisplatinbundet Atox1 med en av de metallbindande domänerna hos ATP7B, och de båda proteinerna analyserades med analytisk gelfiltrering och ICP-MS. Vi kunde se att cisplatin kan överföras från Atox1 till den metallbindande domänen, via formering av ett heterokomplex (Atox1-cisplatin-domän).

Förloppet påminner om hur koppar överförs mellan de båda proteinerna. Resultaten stärker teorin om att cisplatin kan transporteras längs kedjan av koppartransporterande proteiner i cellen på ett likande sätt som koppar gör. Även en annan studie har visat överföring av cisplatin från Atox1 till en av dessa domäner. I den studien användes NMR för att

analysera resultaten⁸. Transport av cisplatin mellan proteiner är tämligen utforskad och något som vi vill jobba vidare med i framtiden.

EN MER CELLIK MILJÖ

Slutligen har vi undersökt om cisplatin kan binda till Atox1 i en mer celllik miljö. Från cisplatinbehandlade cancerceller (melanoma T289) extraherades Atox1 med hjälp av immunprecipitering. Analys av Atox1 med hjälp av ICP-MS visar att några av proteinerna har bundit cisplatin⁹. Även om denna metod fortfarande är under utveckling är resultaten lovande och metallbindning till proteiner i en mera biologiskt korrekt omgivning är ett spännande forskningsområde som finns i labbets framtidsplaner.

Cisplatin interagerar med många proteiner på sin väg fram till DNA och dessa reaktioner har visat sig vara inblandade i både verkan och biverkan av läkemedlet. De koppartransporterande proteinerna har i ett flertal biologiska studier visat sig påverka cisplatinets väg genom cellen. Vi har fokuserat på att undersöka interaktionen mellan cisplatin och några av dessa proteiner på en molekylär nivå. Andra liknande studier har inte inkluderat koppar i experimenten, vilket är en förenkling av systemet.

Att göra experiment med protein och två reaktiva metaller är en stor utmaning, men resultaten har hittills visat sig bli mycket intressanta. Den ökade reaktiviteten för cisplatin att binda till Atox1 i dess kopparbundna form kan ge ledtrådar till varför just denna grupp proteiner är inblandade i cisplatinets cellulära farmakologi. I cellen finns många cysteinhållande proteiner och cisplatin kan omöjligt binda till dem alla, då skulle inget läkemedel nå cellkärnan och DNA. Vi kan se att två cysteiner nära varandra och närvaro av koppar främjar cisplatinbinding till Atox1. Dessa två egenskaper skulle kunna vara avgörande för den oönskade situationen att rikta cisplatin till cellens koppartransporterande proteiner.

BÅDE GRUNDFORSKNING OCH MEDICIN

Mycket arbete återstår för att helt förstå hur en för kroppen icke-naturlig metall som platinum reagerar med proteiner i cellen designade för att binda de naturliga metallerna. Denna kunskap är vik-



Maria Espling i labbet

tig både ur perspektivet av kemiskt grundforskning och i slutänden medicinsk kunskap.

Det ska inte glömmas bort att flera andra mekanismer än de koppartransporterande proteinerna är inblandade i cisplatinets resa genom cellen. Kombinationen av cellstudier och kemisk grundforskning kan ge oss många viktiga resultat. Systemen behöver undersökas i en cellulär miljö där det finns en tävling mellan cisplatin och olika proteiner, men resultaten behöver kompletteras med information på en molekylär nivå. Genom en bättre kartläggning om hur cytostatikan reagerar och verkar inne i cellen kan vi öka kunskapen om sätt att förlänga dess tänkta effekt.

REFERENSER

1. Alderden R.A., Hall M.D., and Hambley T.W., The discovery and development of Cisplatin. *J Chem Edu*, 2006. 83(5): 728-734.
2. Dabrowiak J.C., *Metals in Medicine*. 2009, West Sussex, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
3. Gupta A. and Lutsenko S., Human copper transporters: mechanism, role in human diseases and therapeutic potential. *Future Med Chem*, 2009. 1(6): 1125-1142.

4. Anastassopoulou I., Banci L., Bertini I., Cantini F., Katsari E., and Rosato A., Solution structure of the apo and copper(II)-loaded human metallochaperone HAH1. *Biochem*, 2004. 43(41): 13046-13053.

5. Palm M.E., Weise C.F., Lundin C., Wingsle G., Nygren Y., Björn E., Naredi P., Wolf-Watz M., and Wittung-Stafshede P., Cisplatin binds human copper chaperone Atox1 and promotes unfolding in vitro. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011. 108(17): 6951-6956.

6. Palm-Espling M.E., Andersson C.D., Björn E., Linusson A., and Wittung-Stafshede P., Determinants for simultaneous binding of copper and platinum to human chaperone Atox1: Hitchhiking not Hijacking. *PLoS ONE*, 2013. 8(7): e70473.

7. Palm-Espling M.E. and Wittung-Stafshede P., Reaction of platinum anticancer drugs and drug derivatives with a copper transporting protein, Atox1. *Biochem Pharmacol*, 2012. 83(7): 874-881.

8. Dolgova N.V., Yu C.H., George G.N., and Dmitriev O.Y., Copper chaperone Atox1 interacts with the metal-binding domain of Wilson disease protein in Cisplatin detoxification. *Biochem J* 2013. 454(1): 147-156.

9. Palm-Espling M.E., Lundin C., Björn E., Naredi P., and Wittung-Stafshede P., Interaction between the anticancer drug Cisplatin and the copper chaperone Atox1 in human melanoma cells. *Protein Pept Lett*, 2014. 21(1): 63-68.

MARIA ESPLING, FIL. DR., KEMISKA INSTITUTIONEN, UMEÅ UNIVERSITET
MARIA.ESPLING@CHEM.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.



Ofta känner sig cancerpatienter åsidosatta och övergivna efter avslutad behandling. Det är då känslorna kan börja bubbla upp. Därför ska det psykologiska stöd som patienten har rätt till sättas in då, skriver här utvecklingspsykologen och läraren **Eva-Maria Strömsholm** som själv är cancerpatient. Men behovet av psykologiskt stöd kan börja tas om hand av en "diagnoskurator" redan direkt efter diagnos.

Det psykologiska stödet för cancerpatienter är mycket viktigt. Många gånger glöms det tyvärr bort i "brådskan" eller när man vårdar det fysiska. Cancerpatienter har många gånger uttryckt en hopplöshet över att inte få psykologiskt stöd eller information om psykologiskt stöd. Man måste komma ihåg att människan är en helhet och borde behandlas och bemötas som en helhet, det vill säga fysiskt, psykiskt, själsligt, mentalt.

En viktig del av vårdprocessen för cancerpatienter är att vårda det fysiska, att operera bort cancern och att få behandlingar av olika slag. Under denna process uppkommer många tankar, frågor och funderingar hos cancerpatienten som den inte riktigt kan hantera alla gånger. Att få en möjlighet att diskutera, ventileras och prata med någon kurator, psykolog eller terapeut är av stor betydelse.

Alla cancerpatienter har rätt att få möjlighet till psykologiskt stöd under och efter cancerdiagnos. Tyvärr är det så att väldigt få patienter säger sig ha fått information om denna möjlighet.

DIAGNOSKURATOR – VAD ÄR DET?

Det första psykologiska stödet en cancerpatient kan få är att få möta en kurator direkt efter en cancerdiagnos – en diagnoskurator. Då är de ofta i chock, de förstår inte vad som hänt, de vet inte vad som kommer att ske och de är allmänt förbryllade. De flesta klarar av att hantera situationen men en del behöver och kanske vill prata med någon professionell för att kunna hantera sina känslor och sin sorg.

Tillsammans med diagnoskuratorn kunde patienten gå igenom och repetera vad som blivit sagt av läkaren och diskutera med mera. Det underlättar patientens förståelse om patienten själv med egna ord får berätta för kuratorn vad han eller hon förstått av läkarbesöket och diagnosen.



Detta gör att patienten får en bättre bild över sin egen situation. Kuratorn får i sin tur kolla upp lite hurdan patienten är och i vilken psykisk situation den befinner sig. Kuratorns uppgift är att lugna ner och samtala med patienten så att det känns tryggt att åka hem efter en cancerdiagnos.

Patienten behöver också få veta att kuratorn kommer att ringa upp följande dag för att se hur den mår och hur det går, finns det frågor eller vill patienten träffas igen och samtala.

Detta att patienten får träffa en diagnoskurator direkt efter en cancerdiagnos är viktigt. Det är en trygghet för patienten eftersom den då inte direkt åker hem med sin chock, sin diagnos, sina tankar och så vidare, utan får sätta sig ner en stund i lugn och ro och gå igenom det som den just fått veta.

NÄR ÄR DET RÄTT TID?

Men när ska då tyngre psykologiskt stöd som samtalsterapi eller likande sättas in för en cancerpatient? Detta är en fråga som har stor betydelse i patientens psykiska välmående.

Nästan alla cancerpatienter känner sig nere och deprimerade, ledsna och psykiskt trötta vid en cancerdiagnos. Detta borde vården ta i beaktande och med jämna mellanrum fråga patienten om den vill tala med någon. Ofta ger vårdpersonal



Det behövs en ”diagnoskurator” inom cancervården

denna möjlighet i början, det vill säga när patienten fått sin cancerdiagnos och har fullt upp med operationer, blodprover, röntgen och så vidare. Sedan glöms det bort, patienten har mycket på gång med behandlingar och biverkningar.

När sedan alla behandlingar är klara och läkaren säger ”nu får du åka hem och ta igen dig lite, det ser bra ut”, ja, då börjar cancerpatienter känna sig väldigt ensamma och funder-samma på sin situation och sin cancer. Det är här, i detta skede, som den psykologiska hjälpen borde sättas in. Alltså direkt efter avslutade behandlingar, när allt är gjort och förhoppningsvis ser bra ut.

DET ÄR ALDRIG FÖR SENT

Varför just då, är inte det för sent? Nej, det är aldrig för sent, och det har stor betydelse när man sätter in hjälpen. En del cancerpatienter vill kanske ha samtalsstöd redan vid diagnos-skedet och då är det förstås helt okej. Men de flesta känner att de vill ha det senare, när allt springande till sjukhuset är över och man ska försöka börja leva normalt igen och försöka se sig själv som ”frisk”. Vid denna tidpunkt hinner psyket ikapp

patienten och de börjar fundera och grubbla: ”Är allt verkligen bra nu?”, ”Hur ska jag kunna börja leva normalt?”, ”Vad ska jag göra, vågar jag börja jobba?” och så vidare. Här är ett ypperligt tillfälle att sätta in det psykologiska stödet för cancerpatienterna. De får börja ventileras och bearbeta det de har gått igenom, börja förstå vad som hänt och få hjälp att kunna gå vidare och se positivt på framtiden.

Att sätta in rätt hjälp i rätt tid har stor betydelse. Det är viktigt att alltid kolla upp med patienten om och när den vill ha hjälp och stöd och vilket stöd patienten känner att han eller hon behöver. Det hjälper inte att som vårdpersonal fråga en gång och sedan tänka att det räcker. Nej, som vårdpersonal gäller det att vara en god människokännare och kolla läget hos varje patient, när behöver just denna patient psykologisk hjälp för att hantera och bearbeta sin cancerdiagnos.

Vikten att varje patient ska ha möjligheten att få en diagnoskurator direkt efter sin cancerdiagnos har stor betydelse för den fortsatta psykiska hälsan. Rätt vård i rätt tid, det är en slogan som alla inom vården kunde tänka på.

EVA-MARIA STRÖMSHOLM, KLASSLÄRARE, UTVECKLINGSPSYKOLOG,
FÖRFATTARE, FÖRELÄSARE OCH CANCERPATIENT





Ny **biomarkör** kan
göra tamoxifenbehandling
mer träffsäker

En forskargrupp vid Institutionen för kliniska vetenskaper vid Lunds universitet har nyligen identifierat en biomarkör, AIB1, som kan förutspå effekt av adjuvant tamoxifen. Ett rön som de tilldelades utmärkelsen "Guldpillret" för 2013. När dessa data verifierats och markören kan börja användas kliniskt kan den grupp kvinnor som inte har nytta av tamoxifen också slippa en 5–10 år lång behandling med biverkningar. Samtidigt frigörs resurser som kan läggas där de gör bättre nytta. Här presenteras gruppens forskningsrön av PhD **Sara Alkner**, professor **Mårten Fernö** och docent **Lisa Rydén**.

Tidig diagnostik inom ramen för hälsokontroll och adjuvant behandling har medfört att prognosen för primär bröstcancer väsentligen förbättrats och femårsöverlevnaden är i dag närmare 90 procent. För att förhindra återfall hos några få kvinnor behandlas dock i dag många i onödan, eftersom de hade varit recidivfria även utan adjuvant terapi. Andra får recidiv trots given behandling och hade således varit bättre hjälpta av andra åtgärder. Hade vi på förhand kunnat säga vilken patient som har nytta av vilken typ av behandling hade vi kunnat spara mycket onödigt lidande, tid, pengar och i vissa fall även liv.

Studier av vilka faktorer som påverkar recidivrisk och nyttan av ett visst läkemedel är således viktiga för att bättre kunna anpassa behandling till den enskilda patientens behov. I vår forskning har vi undersökt en koaktivator till östrogenreceptorn, AIB1 (amplified in breast cancer 1), och funnit att tumöruttryck av denna verkar förutsäga vilken nytta patienten kommer att ha av adjuvant tamoxifen.

Vi kommer även undersöka om AIB1 eventuellt kan vara vägledande för vilka postmenopausala kvinnor som har störst nytta av tamoxifen gentemot aromatas-hämmare, något det i dag saknas en prediktiv markör för.

ENDOKRIN BEHANDLING MED TAMOXIFEN

Över 80 procent av de bröstcancrar som diagnostiseras i dag uttrycker östrogenreceptorn (ER) och är beroende av östrogen för sin proliferation och överlevnad. Östrogenets betydelse vid bröstcancer upptäcktes tidigt. Redan 1896 visades att ooforektomi hade en bra klinisk effekt mot lokalt avancerad premenopausal bröstcancer. I dag hämmas denna signalväg antingen genom att inhibera ER (tamoxifen) eller genom att produktionen av östrogen hämmas (aromatashämmare).

"Den stora utmaningen i dagens bröstcancer-vård är att veta vilken patient som kommer att ha nytta av vilken adjuvant behandling."

Hos premenopausala kvinnor sker produktionen av östrogen huvudsakligen i äggstockarna, medan tillgängligt östrogen efter klimakteriet i stället tillverkas genom aromatisering av androgener i lever, muskler och fettväv. Aromatashämmarna blockerar denna aromatisering, men påverkar inte produktion av östrogen i ovarierna. Därför är aromatashämmare enbart effektiva för postmenopausala kvinnor medan tamoxifen kan användas både före och efter klimakteriet.

Stora metaanalyser inom EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group) har visat att fem års adjuvant behandling med tamoxifen vid ER-positiv bröstcancer minskar den relativa recidivrisken med 50 procent, mortalitet med 30 procent och risken för kontralateral bröstcancer med 30–50 procent¹. Nya data från aTTom- och ATLAS-studierna visar även på nytta av en ytterligare förlängd behandlingstid och för många patienter kommer denna att ökas till tio år framöver.

Vid jämförelse mellan tamoxifen och aromatashämmare hos postmenopausala kvinnor har de senare visat sig vara något mer effektiva, med en absolut recidivminskning på cirka tre procent efter fem års behandling². I dag saknas dock prediktiva markörer för att avgöra vilka postmenopausala kvinnor med ER-positiva tumörer som kommer att ha nytta

TAMOXIFEN

Tamoxifen tillhör gruppen selektiva östrogenreceptormodulerare (SERM), vilket innebär att läkemedlet i vissa organ (exempelvis livmodern) har östrogenlika egenskaper, medan det i andra organ (exempelvis bröst) i stället verkar hämmande. När östrogen binder in till AF2-regionen på östrogenreceptorn (ER) (se faktaruta ER) förändras dennas konfiguration så att helix 12, en del av receptorn, lägger sig som ett lock över den ligandbindande ytan.

Denna position av helix 12 är essentiell för rekrytering av koaktivatörer och ligandaktiverad transkription via AF2. Inbindning av tamoxifen förhindrar helix 12 att inta sin rätta position, vilket minskar receptorns interaktion med koaktivatörer och i stället ökar interaktionen med korepressor.

Anledningen till att SERMs egenskaper varierar mellan olika vävnader är inte helt känd, men flera mekanismer har föreslagits. Eftersom SERMs blockerar AF2s aktivitet kan dessa läkemedel verka som antagonister i celler där AF2 har en stor betydelse för ERs transkriptionella aktivitet, medan de i celler där AF1 är viktigare i stället har östrogenlika egenskaper.

Agonistiska/antagonistiska effekter kan också påverkas av vilken typ och mängd av koaktivatörer/korepressor som uttrycks i vävnaden. Ytterligare något som diskuterats är förhållandet mellan den vanliga östrogenreceptorn (ER-alfa) och en variant av denna (ER-beta).

av tamoxifen respektive aromatashämmare och vilka som inte har det.

Vanliga biverkningar av tamoxifen är värmevallningar, svettningar, torra slemhinnor, huvudvärk, illamående och humörsvingningar. Dessutom finns en viss ökad risk för tromboembolism och livmodercancer. Även behandling med aromatashämmare kan ge klimakteriella symtom, huvudvärk, yrsel och depression. Med dessa läkemedel är också muskel- och ledvärk ett stort problem och det finns en ökad risk för hyperkolesterolemi, hypertoni och ischemisk hjärtsjukdom.

AIB1 STARTAR GENTRANSKRPTIONEN

AIB1, även känd som bland annat SRC-3, NCOA3, upptäcktes vid mikrodisektion av q-armen på kromosom 20, en region som ofta är amplifierad vid bröstcancer. AIB1 verkar som en koaktivatör till ER. Transkription av nukleära hormonreceptorer, som ER, regleras genom direkt interaktion mellan receptor, koregulatorer och transkriptionsfaktorer (se faktaruta och figur 4).

Koregulatorer delas in i koaktivatörer och korepressor, varav flertalet hittills kända är koaktivatörer. När östrogen binder in till ER aktiveras denna, går in i cellkärnan och binder till specifika av-

snitt, så kallade "östroge response elements", i DNA. I en stegvis process binder sedan komplex av koregulatorer in. Flertalet av dessa är enzymer och gemensamt initierar och reglerar de remodulering av kromatinet, transkription, RNA-syntes och splicing samt slutligen nedbrytning av aktiva transkriptionsfaktorer.

AIB1 tillhör den viktiga SRC-familjen ("steroid receptor coactivator") av koaktivatörer och fungerar som en brygga mellan ER och övriga koaktivatörer (figur 1). Genom rekrytering och ansam-

ling av övriga koaktivatörer initierar AIB1-remodulering av kromatinet och startar den stegvisa process vilken slutligen leder till gentranskription.

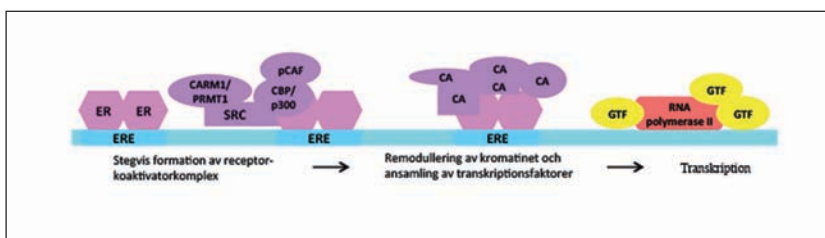
EN MÅNGSIDIG KOAKTIVATOR

Prekliniska studier har visat att AIB1 kan fungera som en onkogen. I humana bröstcancer är den överuttryckt i 30–60 procent och man ser en genamplifiering i 5–10 procent. Ett överuttryck har också setts vid ett flertal andra tumörformer, bland annat endometrie-, ovarial-, kolorektal- och pankreascancer. Flera studier tyder också på att AIB1 är involverad i viktiga nyckelprocesser i både normala och maligna celler som cellcykelreglering, apoptos och metastasering.

Dessutom kan AIB1, förutom att verka som en koaktivatör till ER, även interagera med andra signalvägar och transkriptionsfaktorer och därigenom inducera hormonoberoende cellproliferation³. Transgena musstudier har visat att ett högt AIB1 kan inducera cancer, och då huvudsakligen i bröst och uterus, medan ett lågt AIB1 i stället skyddar mot bröstcancer⁴.

Anledningen till att vi ville undersöka AIB1 närmare var tidigare studier som indikerade att tumöruttryck av AIB1 eventuellt kunde påverka behandlingssvar på tamoxifen. Resultaten mellan tidigare studier varierade dock, både vad det gäller AIB1:s prognostiska värde och hur dess uttryck påverkar effekt av endokrin terapi. Från att ha föreslagits vara involverad i resistensutveckling mot tamoxifen finns även studier som pekar på att ett högt AIB1-uttryck i

SAMVERKAN MELLAN ER OCH KOAKTIVATORER STARTAR GENTRANSKRPTION



Figur 1. Vid aktivering av östrogenreceptorn (ER) går denna in i cellkärnan och binder till specifika avsnitt av DNA (ERE; östroge response elements). I en stegvis process binder sedan olika koaktivatörer (CA) till receptorn och DNA. Dessa förbereder kromatinet för transkription och ansamlar transkriptionsfaktorer (GTF) och RNA-polymeras, vilka därefter kan starta gentranskription. Förkortningar: CA = koaktivatör; ER = östrogenreceptor, ERE = östroge response element, GTF = generell transkriptionsfaktor, SRC = steroid receptor coactivator.

Källa: Sara Alkner



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.

stället ger en god effekt av endokrin behandling^{5,6}.

Dessa motstridiga resultat kan möjligen förklaras av att flertalet tidigare studier inkluderade få patienter och ingen var gjord i ett randomiserat patientmaterial. Dessutom har olika metoder använts för att mäta uttryck av AIB1 och olika "cut off"-nivå för vad som räknas som högt AIB1.

STUDIER PÅ EFFEKTEN AV AIB1

Vår forskargrupp har i två studier undersökt AIB1:s prognostiska och behandlingsprediktiva värde för tamoxifen^{7,8}. I den första studien använde vi oss av en kontrollerad studie genomförd av södra och sydöstra bröstcancergrupperna mellan 1986–1992 där 564 premenopausala kvinnor med bröstcancer i stadium II efter kirurgi randomiserades till att erhålla tamoxifen i två år gentemot kontroll. Randomiseringen gjordes oberoende av tumörernas hormonreceptorstatus.

Effekten av AIB1 har därefter validerats i två oberoende kohorter, den ena inkluderande 237 lymfkörtelnegativa premenopausala bröstcancerpatienter som inte erhållit adjuvant tamoxifen, den andra 445 pre- och postmenopausala patienter som samtliga erhållit tamoxifen i två år.

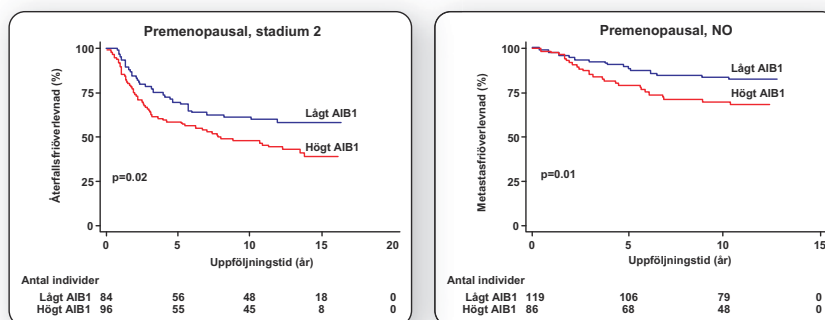
AIB1-uttryck mättes med hjälp av immunhistokemi där hänsyn togs både till andel infärgade celler och till hur starkt de färgade in. Detta innebar i samtliga av våra kohorter att cirka 50 procent av de undersökta tumörerna klassades som att ha ett högt AIB1 (42–56 procent).

Bland de kvinnor som inte erhållit adjuvant tamoxifen kunde vi se att ett högt tumöruttryck av AIB1 är förknippat med en sämre prognos. Dessa kvinnor får oftare återfall och har en försämrad överlevnad (återfallsfri överlevnad: HR 1,6; 95% CI 1,1–2,5; $p=0,02$, total överlevnad: HR 1,7; 95% CI 1,1–2,7; $p=0,02$). Figur 2 visar återfallsfri överlevnad för den obehandlade armen av den randomiserade tamoxifenstudien respektive metastasfri överlevnad för kohorten av kvinnor med lymfkörtelnegativ bröstcancer som inte erhållit tamoxifen.

AIB1-UTTRYCK AVGÖR EFFEKT

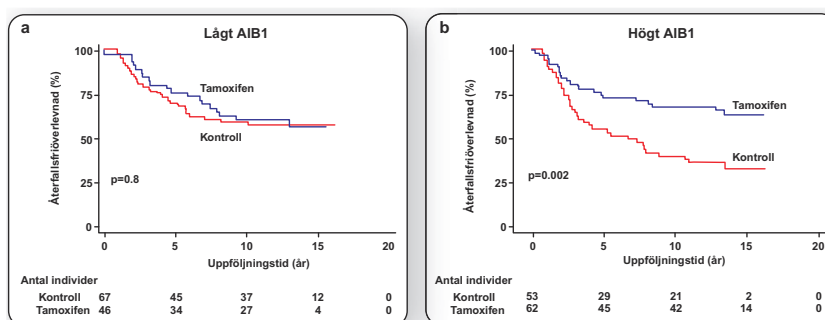
Kvinnor vars tumörer uttrycker höga ni-

ÅTERFALLSFRI RESPEKTIVE METASTASFRI ÖVERLEVAD I FÖRHÅLLANDE TILL TUMÖRUTTRYCK AV AIB1



Figur 2. Utan tamoxifen är ett högt tumöruttryck av AIB1 förknippat med en sämre prognos. A/ visar återfallsfri överlevnad i procent för premenopausala kvinnor med bröstcancer i stadium II, B/ metastasfri överlevnad för premenopausala kvinnor med lymfkörtelnegativ (NO) bröstcancer.

ÅTERFALLSFRI ÖVERLEVAD AV TAMOXIFEN, LÅGT JÄMFÖRT MED HÖGT AIB1



Figur 3. Dessa grafer visar premenopausala kvinnor med ER-positiva tumörer randomiserade till att erhålla adjuvant tamoxifen gentemot en kontrollgrupp utan adjuvant läkemedelsbehandling. Kvinnor med lågt tumöruttryck av AIB1 (A) har visserligen en bättre prognos från början, men ingen vinst av tamoxifen. Det har däremot kvinnor med högt AIB1 (B), för vilka tamoxifen både minskade risken för återfall och gav en förbättrad överlevnad.

vår av AIB1 har alltså en sämre prognos. Samtidigt svarar dessa kvinnor mycket bra på tamoxifen, till och med så bra att återfallsfri överlevnad då höjs till samma nivå som hos dem med låga tumöruttryck av AIB1. För kvinnor med lågt tumöruttryck av AIB1 däremot, även om de har en bättre prognos från början, förbättras denna inte ytterligare med tamoxifen (figur 3).

En interaktionsanalys mellan AIB1 och tamoxifen blev signifikant ($p=0,007$), vilket visar på ett statistiskt säkerställt samband mellan tumöruttryck av AIB1 och behandlingssvar på tamoxifen. Detta innebär att vi med

hjälp av AIB1 har identifierat en grupp av kvinnor med ER-positiv bröstcancer som inte verkar ha någon nytta av adjuvant tamoxifenbehandling. Våra studier inkluderar huvudsakligen premenopausala patienter, men resultaten har även verifierats av professor Olle Ståls grupp vid Linköpings universitet i en randomiserad tamoxifenstudie inkluderande postmenopausala kvinnor⁹.

AIB1:s effekter på cellnivå är ännu inte fullständigt kända, men ett flertal studier visar på att faktorn är involverad i cellcykelreglering, proliferation och apoptos. Ett okontrollerat ökat uttryck verkar kunna leda till initiering och pro-

Pamorelin (triptorelin)

Vid behandling av avancerad prostatacancer



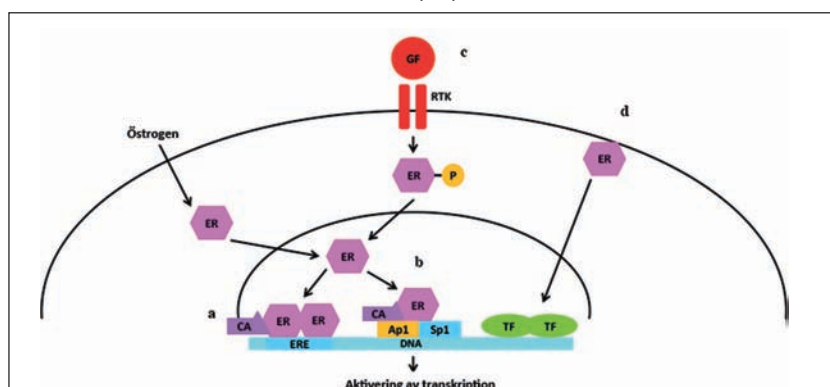
1 månad
3 månader
6 månader

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

AKTIVERING AV ÖSTROGENRECEPTORN (ER)



Figur 4. A/ Dimerisk inbindning av ER till EREs. B/ Protein-protein-interaktion med transkriptionsfaktorer som Ap1 och Sp1. C/ Aktivering via RTKs. D/ Icke-genomisk signalering via ER lokaliserad i cytoplasman eller cellmembranet.

Förkortningar: Ap1 = activation protein 1; CA = koaktivator; ER = östrogenreceptor; ERE = oestrogen response element; GF = tillväxtfaktor; P = fosforylering; RTK = tyrosinkinaser; Sp1 = specificity protein 1; TF = transkriptionsfaktor.

Källa: Sara Alkner

ÖSTROGENRECEPTORN (ER)

ER är en intracellulär receptor med två aktiverande domäner: AF1 (activation function 1) vilken regleras med fosforylering och AF2 (activation function 2) vilken regleras genom östrogeninbindning. AF1 och AF2 kan aktivera transkription individuellt och/eller synergistiskt.

Vid klassisk östrogensignalering binder östrogen till receptorn vilket förändrar konfigurationen av AF2. Detta leder i sin tur till underlättad interaktion med koaktuatorer och histonacetyltransferaser och i komplex med dessa faktorer aktiverar ER genexpression. Detta kan göras genom direkt inbindning av ER till specifika DNA-responselement, EREs (oestrogen response elements) (figur 4a). Det kan också ske via interaktion med transkriptionsfaktorer som Ap1 (activation protein 1) och Sp1 (specificity protein 1) (figur 4b).

Förutom den klassiska ligandberoende signaleringsvägen kan ER även aktiveras via signalering från tyrosinkinaser som HER2 (figur 4c). Slutligen kan signalering dessutom medieras icke-genomiskt via ER lokaliserad vid cellmembranet eller i cytoplasman (figur 4d).

gression av cancer, samt vara av betydelse vid metastasering. Resultaten ovan hade kunnat orsakas av att ett högt AIB1-uttryck tyder på en snabb tillväxthastighet hos cancercellerna, men att denna samtidigt hos ER-positiva patienter är beroende av ER:s signaleringsvägar. Detta skulle förklara varför kvinnor med ett högt tumöruttryck av AIB1 utan endokrinbehandling har en dålig prognos, men samtidigt svarar mycket bra på tamoxifen.

FRAMTIDA UTMANINGAR

Utmaningen i nuläget är hur vi ska in-

föra och validera AIB1 i klinisk rutin användning. I vår forskargrupp har vi skapat en vävnadsbank (tissue microarray) för kvinnor med kontralateral bröstcancer, det vill säga kvinnor som får först en primärtumör i ena bröstet och sedan ytterligare en i motsatt bröst¹⁰. Vi har material från båda tumörerna och, i de fall det förekommer, även från lymfkörtelmetastaser, lokal-/regionalrecidiv och distansmetastaser.

Med hjälp av denna vävnadsbank kan vi undersöka AIB1 och även andra biomarkörer i olika stadier av tumörutveckling, i förhållande till given be-

handling och hur det sedan gått för patienterna. Vi arbetar även med nationella och internationella samarbeten för att kunna verifiera våra data i oberoende patientmaterial och resultaten har som sagt redan verifierats i en randomiserad tamoxifenstudie med postmenopausala kvinnor⁹.

Det hade också varit mycket intressant att studera tumöruttryck av AIB1 före och under neoadjuvant endokrinbehandling och sätta detta i relation till behandlingseffekt och senare recidiv/överlevnad.

För att AIB1 ska bli användbar i kliniken måste man även standardisera metoden att mäta dess uttryck och se till att denna har en hög reproducerbarhet. En annan viktig fråga gäller gruppen av kvinnor med lågt AIB1, som inte har nytta av tamoxifen. De har visserligen en bättre prognos från början, men kan denna förbättras ytterligare? Bör de erbjudas något annat läkemedel, till exempel aromatashämmare?

Det saknas i dag en prediktiv markör för att avgöra vilken postmenopausal bröstcancerpatient som har störst nytta av tamoxifen gentemot aromatashämmare, men kanske kan AIB1 ha en funktion här.

KLINISK BETYDELSE

Genom våra studier har vi alltså identifierat en patientgrupp som inte har nytta av adjuvant tamoxifen trots ER-positiv bröstcancer. Kan dessa data verifieras och markören göras kliniskt tillgänglig hade dessa patienter således kunnat slippa en 5–10 år lång behandling utan effekt på återfallsrisk och med de potentiella biverkningar denna medför.

Jämfört med vissa andra läkemedel som används inom bröstcancer vården (till exempel cytostatika) kan visserligen tamoxifens biverkningar verka relativt milda. Men värmevallningar, huvudvärk, torra slemhinnor, humörsvingningar och så vidare kan vara nog så bevärande för den enskilda patienten. Dessutom förekommer ovanliga, men potentiellt livshotande biverkningar som ökad risk för tromboemboliska händelser och endometriecancer. Utöver vinsten för individen innebär detta också insparade läkemedelskostnader, sjukvårdsbesök och kostnad för behandling av biverkningar. Dessa resurser kan i stället läggas där de gör bättre nytta.

REFERENSER

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G, Davies C, Godwin J, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2011; 378(9793): 771-84.

2. Dowsett M, Cuzick J, Ingle J, et al. Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. *J Clin Oncol* 2010; 28(3): 509-18.

3. Ma G, Ren Y, Wang K, He J. SRC-3 has a role in cancer other than as a nuclear receptor coactivator. *International journal of biological sciences* 2011; 7(5): 664-72.

4. Torres-Arzayus MI, Zhao J, Bronson R, Brown M. Estrogen-dependent and estrogen-independent mechanisms contribute to AIB1-mediated tumor formation. *Cancer research* 2010; 70(10): 4102-11.

5. Osborne CK, Bardou V, Hopp TA, et al. Role of the estrogen receptor coactivator AIB1 (SRC-3) and HER-2/neu in tamoxifen resistance in breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 2003; 95(5): 353-61.

6. Iwase H, Omoto Y, Toyama T, et al. Clinical significance of AIB1 expression in human breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2003; 80(3): 339-45.

7. Alkner S, Bendahl PO, Grabau D, et al. AIB1 is a predictive factor for tamoxifen response in premenopausal women. *Ann Oncol* 2010; 21(2): 238-44.

8. Alkner S, Bendahl P, Grabau D, et al. The role of AIB1 and PAX2 in primary breast cancer: validation of AIB1 as a negative prognostic factor. *Ann Oncol* 2013; 24(5): 1244-52.

9. Weiner M, Skoog L, Fornander T, Nordenskjöld B, Sgroi DC, Stal O. Oestrogen receptor co-activator AIB1 is a marker of tamoxifen benefit in postmenopausal breast cancer. *Annals of Oncology* 2013; 24(8): 1994-9.

10. Alkner S, Bendahl PO, Ferno M, Manjer J, Ryden L. Prediction of outcome after diagnosis of metachronous contralateral breast cancer. *BMC Cancer* 2011; 11: 114.

SARA ALKNER, ST-LÄKARE, SKÅNES ONKOLOGISKA KLINIK, SKÅNES UNIVERSITETSSJUKHUS, LUND PHD, AVDELNINGEN FÖR ONKOLOGI, INSTITUTIONEN FÖR KLINISKA VETENSKAPER, LUNDS UNIVERSITET, LUND, SARA.ALKNER@MED.LU.SE



MÅRTEN FERNÖ, PROFESSOR, AVDELNINGEN FÖR ONKOLOGI, INSTITUTIONEN FÖR KLINISKA VETENSKAPER, LUNDS UNIVERSITET, LUND, MARTEN.FERNO@MED.LU.SE



LISA RYDÉN, DOCENT, AVDELNINGEN FÖR KIRURGI, INSTITUTIONEN FÖR KLINISKA VETENSKAPER, LUNDS UNIVERSITET, LUND, LISA.RYDEN@MED.LU.SE



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



Låt professionen vara med och utveckla cancervården

I den svenska cancervården lägger medarbetarna i dag mer tid på insamling av data och identifiering av problem än på utvärdering och problemlösning. Professor **Mef Nilbert**, chef på RCC Syd, föreslår i den här artikeln att en IT-struktur utvecklas som stöder automatiserad överföring av data till kvalitetsregister. Det skulle avlasta medicinskt utbildad personal från administrativa uppgifter, frigöra tid för verksamhetsutveckling och flytta fokus från problemidentifiering till lösning.

I den svenska hälso- och sjukvården skrivs var tionde minut en remiss där det står "patient med nydiagnostiserad cancer". Remissens blir startpunkt för registrering i ett av det 30-tal kvalitetsregister som finns inom cancerområdet.

Remissens ankomst till specialistvården är en ny punkt, beslut om behandling en annan, operation en tredje, patologisvar en fjärde och så vidare. Varje år insamlas i cancervårdens kvalitetsregister hisnande 150 miljoner mätpunkter. Datapunkterna flyttar sig i tid och rum och bildar mönster i form av en patientprocess som tydliggör både effektiva lösningar och flaskhalsar i vården. Vad gör vi med alla dessa data?

Socialstyrelsen, landstingen och de enskilda sjukhusen mäter och övervakar processerna. Årligen kommer rapporter som tar temperaturen på den svenska cancervården. Strukturella problem i form av långa väntetider och omotiverat stora skillnader mellan regioner och sjukhus belyses i rapport efter rapport. Helhetsbilden visar generellt långa väntetider, men väntetiderna varierar mellan diagnoser, mellan landsting och mellan sjukhus i komplexa mönster.

Klart är dock att tumörer kan bli mer avancerade under väntetiden, vilket visats från flera cancerformer, däribland lungcancer och huvud-halscancer. Klart är också att enskilda patienter riskerar att komma i kläm och att missa det tidsfönster där bot är möjlig.

FRAGMENTERAD SVENSK CANCERVÅRD

Peter, 50 år, dokumenterade själv remisser, undersökningar och kontakter med den svenska hälso- och sjukvården efter att ha diagnostiserats med matstrupscancer. Under den första månaden skrevs 15 remisser för olika undersökningar vid fem kliniker. Vid flera tillfällen ringde Peter själv och kontrollerade var remissen fanns, när tid hade bokats etc. Peters fall är inte ovanligt, men det synliggör en fragmenterad svensk cancervård där remisser skrivs, skickas, ankommer och behandlas på olika instanser. I SVT:s granskning av väntetiderna i cancervården tydliggjordes problemet, fler exempel framkom och debatten i sociala medier (#dinröst) blev intensiv.

I Sverige lägger vi resurser på att samla in data men avsätter begränsad tid till att följa upp resultaten. Tidspressade läkare och sjuksköterskor försöker skapa utrymme för ytterligare en uppgift i den administrativa spiral som nyligen beskrevs av Myndigheten för vårdanalys i rapporten "Ur led är tiden" (2013:9).

I den kliniska vardag där patientomhändertagandet ska förbättras, väntetiderna kortas och undersökningarna samordnas är kvalitetsregistren också i fokus, men från ett annat perspektiv. Tyngdpunkten i arbetet ligger på att säkra inmatning av rätt datapunkter, medan tid för att lära av de mönster som identifieras och utveckla verksamheten utifrån fynden saknas. Den profession som sitter inne med den medicinska



”Att ta vara på information från patientprocessernas mönster och koppla den till medicinskt kunnande kräver de medicinska specialisternas kompetens.”

kunskapen om innehållet och innebörden av kvalitetsregisterdata liksom med idéer till lösning har bristande tid och mandat till verksamhetsutveckling.

I dagens IT-samhälle borde väldefinierade datapunkter automatiskt kunna överföras från ett elektroniskt system (patientjournalen) till ett annat (kvalitetsregistret). Detta kräver en strukturerad journal med fasta termer vars innehåll överensstämmer med kvalitetsregistrets information. I ett klick har man därmed enkelt, effektivt och patientsäkert färdigställt journalen och kvalitetsregistret.

Att ta vara på den information som patientprocessernas mönster ger och koppla den till medicinskt och vetenskapligt kunnande kräver de medicinska specialisternas kompetens. Arbetet med kvalitetsregisterdata måste synliggöras, arbetsfördelas och effektiviseras. Härigenom kan den medicinska professionen ges möjlighet att ägna tiden åt utdata och verksamhetsutveckling.

Förändringen skulle kunna leda till en medicinsk profession som känner delaktighet i hälso- och sjukvårdens utveckling och som ändrar fokus från problemidentifiering till problemlösning.

Våra grannländer har valt en annan väg, nämligen fokus på utredningens slutpunkt (behandlingsstarten) i form av snabba utredningsförlöpp och standardplaner med ett gemensamt mål.

Med tre önskningar skulle vi komma långt i cancer-Sverige: IT-strukturer som stöder automatiserad överföring av data till kvalitetsregister, tid och mandat till professionen att använda utdata för verksamhetsutveckling och beslutsfattare som sätter gränser som säkrar behandlingsstart i tid.

MEF NILBERT, CHEF RCC SYD, PROFESSOR ONKOLOGI
MEF.NILBERT@MED.LU.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

Cancercentrum vid Mälarsjukhuset **STÖRRE, MERA OCH KONSTIGARE**

På onkologikliniken vid Mälarsjukhuset i Eskilstuna har man ökat öppenvårdsbehandlingarna med hundra procent, investerar i två nya linjäracceleratorer och huserar i nya rymliga lokaler där vacker konst fyller väggarna till glädje för både patienter och personal. Allt detta, och mer därtill, gör att kliniken med stolthet kan vara värd för Onkologidagarna i mars.

För att komma till Cancercentrum på Mälarsjukhuset behöver man bara gå rakt fram genom huvudentrén i markplanet. Plötsligt tycks man lämna sjukhusmiljön och komma in i en öppen atriumhall som mer påminner om ett konferenshotell av modern typ. Vackert stengolv, inbjudande sittgrupper, datorplatser och kaffemaskiner av senaste snitt med många blandningar. På entréplanet finns bland annat reception, motagningsrum och behandlingsrum. Från balustraden ser man ut över den luftiga nedre entrémiljön som leder vidare till klinikens övriga lokaler med bland annat strålbehandling, konferensrum, ett stort nytt kök och läkarrum i form av kontorslandskap.

Överallt fångas blicken av konst i olika former – måleri, skulptur och glas.

Lokalerna invigdes 2011 och gör öppenvårdsmottagningen till den ytmässigt största i landet.

– Tidigare var det ganska trångt och trist. Nu gläder vi oss åt Sveriges modernaste lokaler för cancervård, säger Pehr Lind, docent vid Karolinska institutet och verksamhetschef sedan 2006.

Här är nybyggt, ombyggt och renoverat för drygt 100 miljoner kronor. Men då ingår nya möbler.

– Det blev fantastiskt bra och rätt allting. Det enda fel vi kunde upptäcka inför invigningen var en brevkorg som satt litet snett, avslöjar Pehr Lind.

Den minnesgode läsaren av Onkologi i Sverige kanske känner igen beskrivningen av konst, rymd och ljus från reportaget 2007 om de nya lokalerna för tumörvård vid Linköpings universitetssjukhus, där miljön också gav mer känsla av konferensanläggning än sjukhus.

Föga förvånande har de ansvariga för ombyggnaden av cancercentrum vid Mälarsjukhuset besökt Linköping och fått viss inspiration.

En del av omdaning till ett cancercentrum är att lung- och gynekologisk cancer nu är integrerad med övrig cancervård.

Men i Eskilstuna vilar man inte på sina lagrar. Det är redan förberett för att öppenvården vid kliniken skall få ytterligare ett våningsplan. Ändå har man redan ökat antalet öppenvårdsbehandlingar med 100 procent sedan 2007.

– Det beror bland annat på att vi numera inte skickar så många patienter till andra landsting, förklarar Pehr Lind och tillägger att kliniken har god ekonomi.

– Vi har ökat antalet behandlingar i öppenvården med uppåt femton procent varje år, förtydligar Carina Larsson, enhetschef för onkologmottagningen.

– Det beror även på att vi tar över diagnosgrupper från andra kliniker och givetvis att antalet cancerfall ökar totalt sett.

Det ökande antalet behandlingar möts med att även personalstyrkan ökas.







KRAFTFULL SATSNING PÅ CANCERVÅRD

Onkologkliniken är länsövergripande och tar emot patienter från hela Södermanland. Verksamheten bedrivs vid Mälarsjukhuset i Eskilstuna och på Nyköpings lasarett där det finns en konsultläkarmottagning och fyra sjuksköterskor som utför cytostatikabehandling.

I Eskilstuna finns klinikledning, enhetschefer för respektive cytostatikabehandling, strålbehandling, specialistsjukvård i hemmet och administration.

Kliniken har fyra speciellt avdelade cancersjuksköterskor som ger särskilt stöd till patienter,

Man tar emot cirka 1 200 nya remisser per år och kontrollerar omkring 7 000 patienter på återbesök. Per år utförs cirka 10 000 cellgiftsbehandlingar och 10 000 strålbehandlingar, inklusive de som ges i Nyköping.

Akutavdelningen har 15 vårdplatser och den palliativa avdelningen har 10 platser. Vården i hemmet – tidigare ASIH, numera namnändrat till SSIH – har 30 platser.

Totalt, inklusive Nyköpingskliniken, omfattar personalen 65 anställda i öppenvården och 80 i slutenvården. Av femton-talet läkare är en hög andel doktorerade och tre är docenter.

– Det är glädjande att vi har så många disputerade läkare eftersom det underlättar att ta till sig den intensiva forskning som bedrivs inom cancerområdet, säger Pehr Lind.

Landstinget i Södermanland satsar regelbundet och kraftfullt på cancervården och just nu pågår byte av de två linjär-acceleratorerna för strålbehandling på Mälarsjukhuset eftersom de gamla har tjänat ut efter 10 år. De nya kostar 20 miljoner per styck. En är redan bytt, den andra byts under hösten.

– Utbytet tar fem månader och då har vi bara en accelerator. Personalen får jobba i skift med kvällsöppet, berättar Kajsa Andersson, enhetschef för strålbehandlingen.

Att apparaterna behöver bytas efter cirka 10 år har med driftsäkerhet att göra.

– Men på köpet får vi en del nya finesser i de nya apparaterna. Bland annat bättre avgränsade strålningsfält och snabba behandlingstider.

– Vi kan göra så mycket nytta för patienterna, säger Carina Larsson. Överlevnaden bland cancerpatienter är nu uppe i 67 procent.

Carina Larsson har arbetat vid kliniken i sex år. Hon har varit med om både det gamla och det nya.

– Det är roligt att få vara med från början i de nya lokalerna och bygga upp nya rutiner för bland annat rätt hygien och säkerhet.

För Carina Larsson är lokalerna inte bara nyfräscha.

– Jag upplever att de möjliggör för alla att utifrån sin yrkesroll göra rätt saker.

Som ett viktigt exempel nämner hon att Apotekets cytostatikaenhet flyttat in i de nya lokalerna.

– Jag tror vi är ensamma i landet om att cellgifterna blandas direkt på plats där vården ges. En fördel är förstås att

... kliniken i fokus

personalen slipper springa långa vägar för att hämta doserna. Men den stora fördelen är rent ekonomisk.

På Apotekets utlämningsställe tillhör de beställda doserna Apoteket så länge de inte hämtats ut. Det betyder att om en dosgivning i sista stund ställs in så kan preparatet gå tillbaka i Apotekets hantering och användas till en annan patient. I det traditionella systemet hämtas doserna i förväg av vårdpersonalen och måste kasseras om patienterna får förhinder.

– En dos kan vara värd nära 15 000 kronor, säger Carina Larsson.

STJÄRNHIMLEN STRÄLAR ÄN

En detalj som behållits från de tidigare lokalerna för cancer-vården, och som beskrevs i förra reportaget i OiS, är den stjärnhimmel med rörliga lysdioder som utgör taket vid strålbehandlingen.

– Stjärnhimlen har vi behållit. Den är så uppskattad av patienterna, säger Kajsa Andersson.

Hon har arbetat vid kliniken sedan 1981, då nybliven sjuksköterska. Det blev strålbehandling från första början.

– Jag har inte ångrat mig en enda gång. Det blir aldrig enformigt med den utveckling av teknik och metoder att hjälpa patienter som hela tiden pågår.

Tydligt är det fler i hennes skrå som känner likadant.

– Det är mycket låg personalomsättning inom strålbehandling.

Personalstyrkan är dock en ganska exklusiv skara. I hela Södermanlands län finns bara 16 sjuksköterskor som är utbildade att ge strålbehandling.

Även Kajsa Andersson är glad över de nya lokalerna.

– Jämfört med förr när patienterna måste ner i mörka gångar i källarplanet, känns det nu mer professionellt att de möts av en lättillgänglig, ljus och välordnad miljö. Det är skönt med lokaler som är anpassade till dagens verksamheter.

Att lokalerna påverkar både personal och patienter positivt märks bland annat i de patientenkäter som görs. Onkologikliniken ligger alltid i toppskiktet vad gäller bemötande.

– Det har utvecklats en kultur både här och Nyköping där patienterna upplever att de blir bekräftade, säger Carina Larsson.

Det är mycket tätt mellan konstverken längs väggarna på cancercentrum. Landstinget hade köpt in ett stort antal tavlor och andra utsmyckningar och till invigningen av de nya lokalerna fick onkologikliniken välja ut inte mindre än 150 stycken.

– Vi valde sådana som hade litet mer glädje i sig, berättar Pehr Lind. Miljöns betydelse ökar med svårighetsgraden på sjukdomen. En avstressande miljö kan faktiskt förbättra patientens förutsättningar att genomföra behandling.

Här finns bland mycket annat broderade väggdekorationer som patienterna upplever som lugnande.

Till kliniken är också knuten en stiftelse vars syfte är att bidra till vårdmiljön och patienternas välbefinnande. Stiftelsen köper också in konstverk.

– Stiftelsen satsar på sörmländska konstnärer, poängterar Pehr Lind.

En sådan är den kända glaskonstnären Ebba von Wachenfeldt. Hennes senaste verk till kliniken är en helväggsdekoration med näckrosmotiv, Södermanlands landskapsblomma.



Kajsa Andersson

Ett annat av hennes verk föreställer ett stort blåbärsris med såväl blommor, kart och fullmogna bär på samma ris.

– Jag brukar ha min dörr öppen och kan se hur patienter ofta och länge står och begrunder detta blåbärsris, säger Pehr Lind. Konsten är viktig här.

SAMARBETE MED PATIENTFÖRENINGAR

Det faktum att två patientföreningar inbjudits att medverka i reportaget blir ett tydligt tecken på det klinikpersonalen talar om – att patienterna blir sedda.

Den ena är bröstcancerföreningen Aurora, den andra prostatacancerföreningen Näckrosbröderna. Bägge bekräftar ett nära och givande samarbete med cancercentrum vid Mälarsjukhuset.

– Vi har minst två formaliserade möten med kliniken per år, men kan när som helst träffas i mer akuta ärenden, säger ordföranden i Aurora, Ingegerd Ekström.

Aurora har funnits i 30 år och har 330 medlemmar. Verksamhet bedrivs även i Katrineholm och Nyköping. Förutom att erbjuda medlemmarna social samvaro, stödpersoner, föreläsningar och erfarenhetsutbyte så bedriver föreningen politiskt påtryckande verksamhet för att få förbättringar till stånd i vården.

– En sådan framgång var när vi 2005 fick fram Sörmlands första bröstcancersköterska, berättar Ingegerd Ekström.



Ovan till höger:
Andreas Nearchou,
Johanna Kramar och
Susanne Haglund



Pavel Lovas, Antonis Valachis
och Andreas Nearchou



Kajsa Andersson

En annan lyckad påtryckning resulterade i ett Bröstcentrum vid sjukhuset, vilket involverar kirurg-, onkologi- och röntgenklinikerna.

– Just nu arbetar vi för att få en ackrediterad bröstkirurg till Sörmland.

Näckrosbrödernas formella namn är Patientföreningen mot prostatacancer i Sörmland. Den litet ovanliga formuleringen förklarar ordföranden Jan Cederhus som självklar.

– Ja, vi är ju inte för prostatacancer, säger han finurligt.

Föreningen bildades 2006 och har 225 medlemmar. En viktig del av verksamheten är de tio stödpersoner som finns till hands för medlemmarna.

– Prostatacancer kan behandlas på flera olika sätt och patienten skall själv välja vilket. Då är det värdefullt att tala med någon som gjort valet tidigare.

Även Näckrosbröderna beskriver ett gott samarbete med kliniken, både formaliserat och mer spontant.

– Vi har exempelvis kunnat hjälpa patienter att framföra synpunkter om en läkare har uppträtt olämpligt. Klinikledningen är lyhörd och tar inte sällan initiativ till kontakt med oss.

Patientföreningarna blir ofta inbjudna till invigningar av ny apparatur eller liknande.

Båda ordförandena lovordar sitt landsting som inte snålar när det gäller att tillhandahålla nya läkemedel.

Pehr Lind lyfter också fram den stora fördelen man har vid kliniken att Landstinget i Södermanlands län är frikostig

med att ge onkologerna tillgång till nylanserade – och därmed effektivare – men dyrare läkemedel.

– De märker säkert också att vi är noga med hur vi använder pengarna. Onkologkliniken har kunnat vända minus till plus.

Som en del av förklaringen nämner han att man inte tar in hyrläkare längre. Över huvud taget behövs inte hyrpersonal, det finns kölista på sjuksköterskor som vill jobba vid kliniken.

– Medarbetarenkäter visar att det är god stämning här, säger han lakoniskt.

FORSKNING OCH VIDEO

Även när det gäller forskning ger onkologkliniken sitt landsting med beröm godkänt.

– Det är lätt att få ledighet för att forska, säger Pehr Lind. Det har lett till att kliniken är forskningsintensiv, till glädje för personalen och nytta för patienterna.

Här pågår för närvarande 20 kliniska studier, varav 10 rör läkemedel och 10 är akademiska projekt. Sjukdomsområden är bland annat mage-tarm, bröst, lungor och prostata.

– Vi har både nationella och internationella studier. Bland de internationella kan nämnas den holländska CRITICS kring magsäckscancer och engelska ESPAC kring bukspottscancer.

Kliniken är internationell också på ett annat sätt. Man har rekryterat fem läkare från utlandet, varav två från Grekland, en från Tjeckien, en från Ryssland och en från Litauen.



Det är mycket tätt mellan konstverken längs väggarna på cancercentrum. Landstinget hade köpt in ett stort antal tavlor och andra utsmyckningar och till invigningen av de nya lokalerna fick onkologkliniken välja ut inte mindre än 150 stycken.



... kliniken i fokus

– Den svenska sjukvården behöver möta personalbristen med arbetskraft utifrån, säger Pehr Lind.

– De här läkarna fyller ett behov av specialistläkare hos oss.

De utländska läkarna har via internet sett klinikens arbetsplatsannonser i svenska branschtidningar och sökt på eget initiativ. Några har tidigare studerat i Sverige, andra kommer direkt från sitt hemland.

– Alla talar bra svenska när de börjar här. De som inte lärt sig tidigare tar språklektioner via dator innan de flyttar hit, förklarar Pehr Lind.

Kliniken inte bara importerar kompetens utifrån. Internet är ett redskap som möjliggör att cancercentrum även kan exportera sin expertis utanför Mälarsjukhusets väggar, främst inom länet och Sverige, men även genom internationella kontakter.

– Vi ligger i framkant när det gäller videokonferenser, säger Pehr Lind. Ingen annan klinik i landet kan visa mikroskopi fullödigt via video.

Med hjälp av tre videoskärmar genomförs cirka 15 multidisciplinära konferenser varje vecka.

Pehr Lind såg fördelarna med videokonferenser när han var verksam i USA i slutet av 90-talet. Han var sedan med och introducerade tekniken på Karolinska universitetssjukhuset.

– Den stora förtjänsten är att vi och patienterna slipper många resor, vilket både sparar tid och pengar. Det är även så att tekniken hjälper till att hålla ihop cancervården i länet och bidrar till likvärdiga behandlingar.

Nya lokaler som är de modernaste i landet för cancervård, god ekonomi, satsningar på nya läkemedel, klinisk forskning och personalökning, visionärt utnyttjande av kommunikationsteknik och mycket beröm från patientgrupper. Det finns en hel del för Mälarsjukhuset och onkologikliniken att lyfta fram på Onkologidagarna i mars.

– Det skall bli roligt att vara värd för dessa dagar, bekräftar Pehr Lind. Vi räknar med uppåt 500 deltagare under hela veckan.

Programmet kommer bland annat att innehålla strålbehandling och seminarier om hospis- och palliativ vård i afrikanska länder.

– Det kommer att bli intressanta dagar både för dem med vetenskaplig inriktning och för andra yrkesgrupper, säger Pehr Lind.

Och alla som gillar konst har mycket att njuta av.

Ovan: Jan Cederhus, Pehr Lind, Ingegerd Ekström

Nedan: Carina Larsson



TEXT: JAN-OLOF SMEDBERG, SMEDBERGS SKRIFVERI
FOTO: JEANETTE HÄGGLUND



Aloxi[®] (palonosetron) – även som kapsel¹

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

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

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



www.cancerillamaende.se

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

Aloxi (A04AA05) Injektionsvätska, lösning 250 µg, 5 ml injektionsflaska är indicerat för: profylax mot akut illamående och kräkningar i samband med högemetogen kemoterapi vid cancer och profylax mot illamående och kräkningar i samband med måttligt emetogen kemoterapi vid cancer. Dosering: 250 µg palonosetron ges som en enstaka intravenös bolusdos ungefär 30 minuter innan kemoterapien påbörjas. Injektionen av Aloxi skall ta 30 sekunder. Rx. EF.

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

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

Aloxi[®]
palonosetron HCl soft capsules

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

VARDAGSLIV

vid bröstcancer
– en fråga om
omständigheter



Att drabbas av bröstcancer innebär att konfronteras med sin dödlighet och är förenat med utsatthet och förluster. I sin avhandling har **Sara Lilliehorn**, socionom och filosofie doktor, Institutionen för socialt arbete, Umeå universitet, studerat hur en grupp kvinnor med primär bröstcancer upplevde att vardagen och livet påverkades över tid. Studien visar att typ av kontakt med sjukvården, arbetssituation och omfattning av biverkningar påverkar hur kvinnorna värderar sin sjukdomsupplevelse.



Bröstcancer är den mest frekvent diagnostiserade cancer-sjukdomen i världen. Var tionde kvinna i Sverige drabbas under sin livstid och även om majoriteten kvinnor som drabbas är 65 år eller äldre är nästan 40 procent i arbetsför ålder vid insjuknandet. Förbättrade behandlingsmöjligheter förlänger överlevnaden för många patienter men innebär längre behandlingstider och fler uttalade biverkningar vilket ger ett ökat behov av olika stödjande åtgärder.

Trenden är samstämmig med flera andra cancersjukdomar och svensk cancervård står inför att behandla och rehabilitera allt fler patienter. Medan den medicinska cancervården förbättrats har frågor som rör patienters psykosociala situation och rehabilitering inte uppmärksammats tillräckligt i varken klinisk verksamhet eller forskning¹. För att förstå vad som hjälper för att förbättra patienters livskvalitet behöver psykosociala aspekter av cancer studeras och förstås över tid, med hänsyn tagen till patienters hela livssammanhang och vardagsliv^{2,3}.

Syftet med studien var därför att ge kunskap om hur kvinnor med bröstcancer själva upplever att deras liv och vardag påverkas under och ef-

ter behandling. Det är en longitudinell, kvalitativ studie med explorativ ansats. Konsekutivt inkluderades 71 av 98 tillfrågade kvinnor (72 procent) med primär bröstcancer, inte äldre än 60 år. De följdes via upprepade intervjuer under fyra till sex års tid från strålbehandlingens avslut, ett material som sällan förekommer i psykosocial onkologi.

Avhandlingen består av fyra delstudier vars analyser genomfördes med grundad teoriansats och tematisk narrativ analys.

IDENTIFIERAR PSYKOSOCIALA BEHOV

Rehabiliteringsprocessen startar redan under behandlingstiden varför första delstudien fokuserades på kvinnornas möte med sjukvården. För att bättre förstå patienters psykosociala behov under behandlingstiden identifierades kritiska händelser⁴, händelser eller situationer i sjukvården som haft en särskild betydelse i antingen positiv eller negativ mening. Genom att studera händelser som avviker från det förväntade kan de avgörande elementen av det annars rutinmässiga och dolda ringas in. Analysen resulterade i en modell över psykosociala behov som består av fyra kategorier och en kärnkate-

gori. Kärnkategorin, som vi formulerat som "upptagen i en hjälpande plan", reflekterar behovens gemensamma kärna (tabell 1).

Resultaten visar att det är väsentligt för patienter med bröstcancer att bli upptagna i ett hjälpande system som förmedlar en väl genomtänkt plan för behandling och bemötande – en "hjelpande plan". Två kvinnors skilda upplevelser av vården illustrerar vad det handlar om:

"Det trycktes på en knapp och sedan dess har jag gått snitslad bana. Det finns en modell över hur patienterna ska slussas."

"Jag tycker sjukvården är jättebämsk för jag känner mig så utelämnad. Jag litar inte på någon förutom min doktor."

De fyra behov som modellen består av visar vad som är väsentligt för att en patient ska uppleva sig upptagen i en hjälpande plan.

Tillgänglighet tydliggör vikten av ett skyndsamt inträde i och därefter utrymme i sjukvårdssystemet vilket avgör huruvida patienten känner sig välkommen eller utestängd.

PSYKOSOCIALA BEHOV I MÖTET MED SJUKVÅRDEN

Kärnkategori:	Upptagen i en "hjelpande plan"			
Kategorier:	Tillgänglighet	Information	Behandling	Bemötande
Underkategorier:	Öppna dörrar? Tid och utrymme?	Anpassad till patientens situation? Kontinuerligt uppdaterad?	Kontinuitet? Kompetens?	Respekt och ärlighet? Engagemang? Atmosfär?

Tabell 1. Modell över psykosociala behov i mötet med sjukvården. De särskilt markerade underkategorierna var de största och utgör essensen av en "hjelpande plan".

Information belyser hur information såväl kan underlätta som försvåra för patienten beroende av hur den anpassas till hennes individuella situation och behov av kontinuitet.

Behandling visar på vikten av kontinuitet vad gäller antalet vårdgivare och kompetens hos såväl enskilda vårdgivare som sjukvårdssystemet, att sjukvården framstår som ett homogent och genomtänkt system.

Bemötande var den absolut största kategorin och speglar behov av att möta engagemang från sjukvårdspersonal, bli tagen på allvar och att bli respektfullt och ärligt bemött.

Sammanfattningsvis behöver patienter uppleva att sjukvården är tillgänglig för dem, få pålitlig vård som är skickligt utförd och förmedlad i en anda av närvaro och engagemang. Detta fungerar som en motvikt till situationens utsatthet.

”Syftet med studien var att ge kunskap om hur kvinnor med bröstcancer själva upplever att deras liv och vardag påverkas under och efter behandling.”

PATIENTEN SÖKER TRYGGHET

Resultaten kan med enkelhet förstås ur ett anknytningsteoretiskt perspektiv. Enligt anknytningsteori söker vi instinktivt kontakt och närhet med en ”säker hamn” för att få trygghet och beskydd vid hotfulla situationer³. En cancerdiagnos innebär att konfronteras med sin dödlighet vilket ofta är inkompatibelt med personens föreställningsvärld, vad hon förväntar sig och tar för sannolikt att möta⁶. Detta innebär en stor utsatthet.

Kvinnornas främsta fokus efter diagnosbeskedet och under den primära behandlingen låg vid att överleva och sjukvården var vad som stod mellan dem och döden. De sökte därför en säker hamn i sjukvården, den instans (och de personer)

som hade kompetens, expertis och resurser till att bota och/eller lindra.

En hjälpande plan är, närmare uttryckt, patientens inre upplevelse av sjukvården som en säker hamn. Den skapas av den sammanlagda erfarenheten av att möta sjukvården, inkluderat såväl personliga möten med allt från receptionist till läkare som skriftlig information och fysisk miljö. Är den sammanlagda upplevelsen inte tillräckligt positiv framträder inte den hjälpande planen och patienten kan känna sig otrygg och osäker.

Tillräckligt positiv däremot skapar den inre upplevelsen av sjukvården som en hjälpande instans trygghet och lugn som patienter kan bära med sig även efter avslutad behandling. En hjälpande plan ska inte förväxlas med vårdplan. Däremot kan en väl fungerande och kommunicerad vårdplan sannolikt bidra till att förmedla att det finns en hjälpande plan.

De identifierade behoven är var för sig redan välbekanta dimensioner av om-

vårdnad och patientcentrerad vård. Modellens poäng är hur behoven överlappar och länkar till varandra. I vår modell var till exempel information, som normalt är en mycket uppmärksammas fråga inom psykosocial onkologi, den minsta kategorin och majoriteten av erfarenheter var negativa.

Information kan sålunda inte betraktas som något gott i sig utan upplevs av patienten som antingen hjälpande eller försvårande utifrån sammanhanget, det vill säga beroende på hur den anpassas till hennes aktuella situation och behov. Information som är välbalanserad och regelbunden hjälper till att bringa ordning i kaos och underlättar upplevelsen av en hjälpande plan medan motsatsen snarare förstärker eventuellt kaos och utsatthet.

Behovet av en hjälpande plan i sjukvården torde gälla även män. Anknytningsbeteende, att i en utsatt situation söka skydd och trygghet, är ett instinktivt och allmänmänskligt beteende⁷. Att det aktiveras vid ett cancerbesked beror av situationen, inte av könade egenskaper eller karaktäristika hos personen. Däremot kan kvinnors och mäns sätt att uttrycka och få stöd i sin utsatthet, liksom möjligheten att hantera den vara begränsad av stereotypa uppfattningar av kvinnor (som hjälpsökande) och män (som stoiska)^{7, 8}. Exempelvis förväntas män med cancer i större utsträckning vilja vara i fred med sin oro medan kvinnor förväntas uttrycka den⁹, förväntningar som riskerar att skapa skillnad när de delas av sjukvårdspersonal.

VARDAGENS ÅTERTAGANDE

I de följande tre delstudierna studerades kvinnornas vardagsliv över tid med nedslag i vad som motiverar respektive försvårar arbetsåtergång, hur kroppen upplevs under och efter behandling och hur livet levdes och värderades fyra till sex år efter diagnos jämfört med före bröstcancer. Nedan presenteras resultaten för dessa delstudier i en sammanfattande diskussion.

Under behandlingstiden hade de flesta kvinnor helt eller delvis varit frånkopplade från många av sina vardagliga sammanhang. Efter primärbehandlingens avslut försköts successivt fokus från att kretsa kring överlevnad till att leva vidare och återfå vad man uppfattade som en mer ”normal” och ”vanlig” struktur i vardagen.

Att, när det var möjligt, återgå i mer bekanta vardagsstrukturer efter sjukhusbunden behandling avslutats gav trygghet, kontinuitet och kontroll och det bekräftade att kvinnan själv och världen runt henne trots allt var sig närgorlunda lik⁶. För många kvinnor var dock vägen dit komplex. Tacksamhet över att leva och nya perspektiv på livet varvades med problematiska biverkningar, besvikelser och oro.

VIKTEN AV GODA SOCIALA SAMMANHANG

Andra människor och sociala sammanhang är en väsentlig del av vår relation till världen. De har stor betydelse vid svåra situationer och spelar en nyckelroll

när en person ska orientera sig ut ur en svår livssituation^{2,6}. I studien framträdde både sjukvården (en hjälpande plan) och arbetsplatsen som sådana bärande sammanhang. Många kvinnor talade om sjukvården som en god, trygg och omhändertagande plats som gjorde dem och andra patienter gott att vistas i.

Inte sällan kontrasterades sjukvården mot en hårdare, kravfylld atmosfär och tidigare upplevda problem på arbetsplatsen. Det fanns dock kvinnor som inte hade samma goda erfarenhet av sjukvården. Deras utsatthet kom att ytterligare förstärkas av avsaknaden av tilltro till och trygghet i sjukvården som en säker hamn.

För en del kvinnor var det arbetet som fungerade läkande och skapade ordning i kaos. De hade inte alltid en negativ upplevelse av sjukvården men höll sig kvar i arbete eller återgick snarast möjligt för att upprätthålla kontinuitet och normalitet i livet och känna sig mindre sjuk. De talade i termer av att de "vägrade" sjukskriva sig och att de inte

ville förändra sin livssituation. Arbetet var för vissa kvinnor en livlina när de mådde som sämst, en arena där livet var sig likt även om det ibland krävdes att samtidigt hantera svåra biverkningar.

Bröstcancererfarenheten, särskilt då den innebär svåra, långdragna biverkningar och påtaglig oro för återfall, kan involvera hur den sjuka uppfattar förhållandet mellan kropp och själ. Kvinnorna var beredda att uthärda omfattande kroppslig förändring och fysiskt lidande för att överleva, dock visar resultaten att det kan uppstå en dissonans mellan den sjukas upplevelse av kropp och person/själ när kroppen under lång tid inte fungerar, hindrar och begränsar henne. Avhandlingsresultaten pekar på vikten av att adressera och lindra behandlingsbiverkningar, särskilt vid hormonell behandling som pågår under det att kvinnan ska återgå till en mer vanlig vardag.

Resultaten visar att arbetets betydelse är en individuell fråga som fluktuerar över tid beroende på omständigheter. När det gör gott att återgå i arbete är

därför högst individuellt. Resultaten innebär att det krävs flexibilitet hos försäkringskassa, arbetsplatsen, arbetsgivare (och kollegor) till vad som gagnar kvinnan, om det är att fortsätta arbeta, tidig återgång i arbete eller en period av sjukskrivning.

Oavsett tidig eller sen återgång hade dock arbete i det långa loppet en generell och grundläggande betydelse av att generera och strukturera vardagslivet vilket var helande på flera sätt. Att arbeta var förknippat med normalitet och friskhet, och förtrogenheten med arbetslivets struktur och ordning innebar att tillvaron, efter en tid fylld av ovisshet blev mer bekant och förutsägbart⁶.

VARDAGEN PÅ LÅNG SIKT

Fyra till sex år efter avslutad strålbehandling menade majoriteten av kvinnorna att livet var förändrat. En grupp kvinnor menade att livet hade blivit *bättre* jämfört med före bröstcancern, en upplevelse som tydligt reflekterades mot en otillfredsställande eller ohållbar livs-



Behandling av vuxna patienter med metastaserande kolorektalcancer med vildtyp RAS - i kombination med kemoterapi och som monoterapi¹



~6 MÅNADERS¹
FÖRLÄNGD MEDIANÖVERLEVNAD
VID TILLÄGG AV VECTIBIX® TILL
FOLFOX I FÖRSTA LINJEN
-26 mån jmf med 20,2 mån, $p = 0,04^{1,2}$

Vectibix® (panitumumab) R_x EF, ATC-kod L01XC08 Indikation: Vectibix® är indicerat som behandling av vuxna patienter med metastaserande kolorektalcancer (mCRC) med vildtyp RAS: • i första linjens behandling i kombination med FOLFOX • i andra linjens behandling i kombination med FOLFIRI för patienter som har fått fluoropyrimidinbaserad kemoterapi (exklusive irinotekan) som första linjens behandling • som monoterapi efter behandlingssvikt med kemoterapiregimer innehållande fluoropyrimidin, oxaliplatin och irinotekan.
Kontraindikation: Kombinationen av Vectibix® och kemoterapi som innehåller oxaliplatin är kontraindicerat för • patienter med mCRC med mutant RAS eller för vilka RAS-status inte är känt • patienter med interstitiell pneumonit eller lungfibros. Koncentrat till infusionsvätska, lösning 20mg/ml. Injektionsflaska. Datum för översyn av produktresumén: 07/2013. För fullständig information vid förskrivning, produktresumé och aktuella priser, se www.fass.se. ▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.
PMO-SWE-AMG-045-2014-February-P



situation före bröstcancer. Sjukdomen fick en positiv betydelse i det att den förändrat livet – det hade hjälpt dessa kvinnor att förändra sin livssituation (gå i förtidspension, arbeta mindre, skilja sig), adderat nya perspektiv på livet och erfarenheter av att bli sedd och bekräftad som person (exempelvis i mötet med sjukvården).

En större grupp kvinnor värderade livet som *sämlre* efter bröstcancer. De var i regel yngre och hade genomgått mer systemisk behandling (cytostatikabehandling och hormonell behandling). Kroppsförändringar, permanenta funktionsnedsättningar och andra biverkningar försvårade livet och de fann inte en liknande, eller ny tillfredsställande vardag. För andra hade livet försämrats av en svår oro för återfall.

Andra fann med tiden en balans mellan positiva och negativa konsekvenser av sjukdomen. Långvariga och omfattande biverkningar försvårade livet men problem vägdes mot hur förändrade perspektiv och livsvärderingar berikat det. Sammantaget var livet *annorlunda*, både till det bättre och till det sämlre, men i det stora hela tillfredsställande.

Även om merparten av kvinnorna upplevde att bröstcancererfarenheten förändrat livet var det en grupp kvinnor som menade att den inte gjort någon märkbar skillnad. Sjukdomens inverkan tycktes ha mildrats av andra, tidigare svårigheter och livet upplevdes därför inte som söndrat. Förutom tiden kring besked och behandling var vardagen inte nämnvärt förändrad och sjuk-

domserfarenheten hade inte gett några direkt nya perspektiv på livet. Den värderades snart som en *parentes i livet* och lades till en av andra livserfarenheter.

Att mängden sjukdomsvinster var så pass stor kan tyckas svårbegriplig, men sett ur ett anpassningsperspektiv kan positiva aspekter förstås som att de har funktion av att skapa ordning och mening. Att finna positiva aspekter av det till synes fullständigt onda underlättar att upprätthålla tidigare positiva antaganden om världen⁶. Kognitiv dissonans och potentiellt kaos kan på så sätt mildras eller undvikas. Vidare tillskrivs det onda mening för att helt enkelt undvika meningslöshet, men även för att trotsa dess annars orubbliga fullständighet¹⁰. Samtidigt blir kvinnan själv mer än enbart ett offer i det att hon på ett meningsfullt sätt kan använda sig av sjukdomserfarenheten.

EN FRÅGA OM OMSTÄNDIGHETER

Vilken påverkan bröstcancer har på livet och hur kvinnor reagerar på och värderar att drabbas av och att leva med sjukdomen är en fråga om livssituation och omständigheter. Exempelvis spelade arbetssituation, typ av kontakt med sjukvården och omfattning av biverkningar roll för hur kvinnorna i studien övergripande värderade sin sjukdomsupplevelse. Detta visar på den komplexitet och variationsrikedom som karakteriserar mänskligt liv. Vad som är till hjälp för en patient under och efter behandling beror till stor del på vem hon är och hur hon lever sitt liv.

AVHANDLINGENS TITEL

Betydelser av bröstcancer i ett livssammanhang.

REFERENSER

1. Socialdepartementet & Rehabiliteringsrådet. (2011). Rehabiliteringsrådets slutbetänkande (SOU 2011:15). Stockholm: Fritzes offentliga publikationer: Socialdepartementet.
2. Brennan, J. (2004). Cancer in context: A practical guide to supportive care. Norfolk: Oxford University Press, USA.
3. Salander, P. (2011). It's futile to believe that RCT studies will steer us to Godot. *Psychology-Oncology*, 20(3), 333-334.
4. Flanagan, J. C. (1954). The critical incident technique. *Psychological Bulletin*, 51(4), 327-358.
5. Bowlby, J. (1988). A Secure Base: Clinical Applications of Attachment Theory. Bristol: Routledge.
6. Janoff-Bulman, R. (1992). Shattered Assumptions: Towards a New Psychology of Trauma. New York: Free Press.
7. Courtenay, W. H. (2000). Constructions of masculinity and their influence on men's well-being: a theory of gender and health. *Social Science & Medicine*, 50(10), 1385-1401.
8. Hamberg, K., Risberg, G., Johansson, E. E. & Westman, G. (2002). Gender bias in physicians' management of neck pain: a study of the answers in a Swedish national examination. *Journal of Women's Health & Gender-Based Medicine*, 11(7), 653-666.
9. Moynihan, C. (2002). Men, women, gender and cancer. *European Journal of Cancer Care*, 11(3), 166-172.
10. Yalom, I. (1980). Existential psychotherapy. New York: Basic Books.



SARA LILLIEHORN, SPECIALISTKURATOR, CANCERCENTRUM, NORRLANDS UNIVERSITETSSJUKHUS, UMEÅ
FILOSOFIE DOKTOR, INSTITUTIONEN FÖR SOCIALT ARBETE, UMEÅ UNIVERSITET, UMEÅ, SARA.LILLIEHORN@UMU.SE



INGÅR I HÖGKOSTNADSSKYDDET

Ny BRAF-inhibitor För behandling i 1:a linjen



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

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

Behandling med Tafinlar förlänger signifikant progressionsfri överlevnad (PFS) jämfört med dakarbazin¹

Effekt hos tidigare obehandlade patienter (BREAK-3 studien) ¹		
	TAFINLAR (n=187)	Dakarbazin (n=63)
PFS Median, månader (95% CI)	6.9 (5,2-9,0)	2.7 (1,5-3,2)
Hazard Ratio (95% CI)	0,37 (0,24-0,58) P<0.0001	

6.9 månader
Median PFS med TAFINLAR

Investigator Assessment, 25 June 2012 Data Cutoff

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

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

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning

Beredningsform: Tabletter å 50 mg eller 75 mg

Verksamma beståndsdelar: dabrafenib

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

Ta alltid Tafinlar enligt läkarens anvisningar.

Produktresuméns senaste översyn 2013-08-26.

För varningar, begränsningar och pris se www.fass.se

Om du vill rapportera en biverkan eller oönskad händelse.

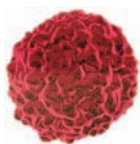
Kontakta biverkningsenheten på GlaxoSmithKline: Telefon: 08-638 93 00

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

Referens 1: TAFINLAR produktresumé www.fass.se



Telefon: 08-638 93 00



GAMMASEKRETASHÄMMARE

Cancerceller förvärvar nya egenskaper när de blir bindvävsliknande och växer invasivt in i omkringliggande vävnader där de når blod- och lymfkärl. Cancercellerna blir därigenom metastaserande, bland annat med hjälp av en mängd olika tillväxtfaktorer. En av de mest potenta tillväxtfaktorerna som sätter igång dessa onkogen signalvägar är TGF- β (transforming growth factor- β) som signalerar via sina specifika TGF- β -receptorer (T β R) som är cellmembranbundna serin/treonin-kinaser.

Vi har studerat hur TGF- β aktiverar de intracellulära kaskader av händelser som reglerar gentranskription i prostatacancerceller. Vi har funnit att TGF- β skaffar sig en egen motorväg direkt in i cellkärnan genom att aktivera proteolytiska enzymer, ADAM17/TACE och γ -sekretas. Enzymerna aktiveras genom posttranslationella modifieringar som regleras av ett ubiquitinligas TRAF6, som binder till TGF- β -receptorn typ I (T β RI).

De proteolytiska enzymerna aktiveras av TRAF6, som klipper loss den intracellulära delen av T β RI (T β RI-ICD) som frigörs och skickas in i cellkärnan för att delta i aktiveringen av proinvasiva gener. Vi har också funnit att denna onkogen TGF- β -signalering kan hämmas genom γ -sekretashämmare (GSI). Dessa fynd talar för att GSI skulle kunna vara ett nytt sätt att förebygga metastaserande prostatacancer på, ensamt eller i kombination med andra redan etablerade behandlingsstrategier.

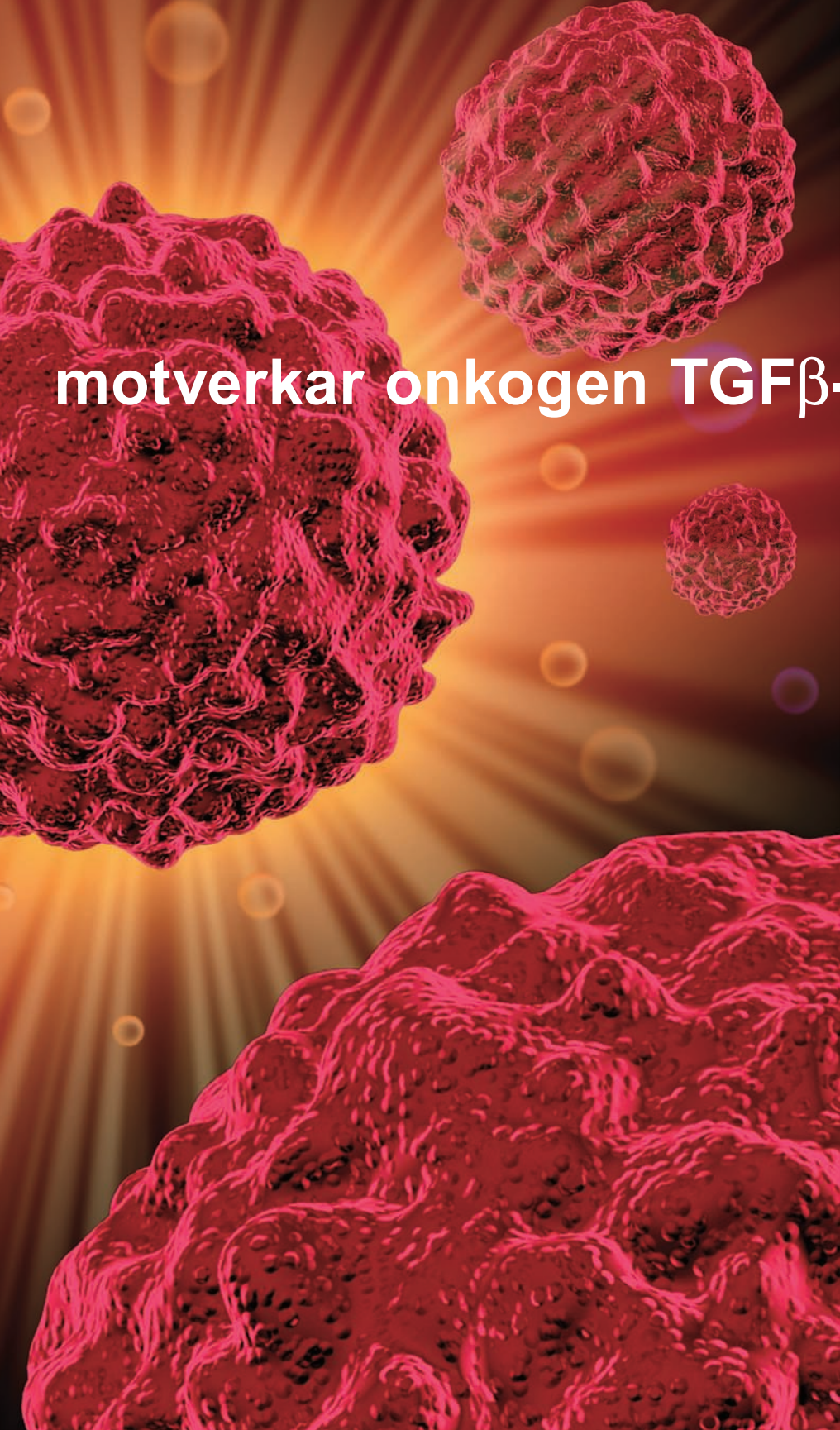
Prostatacancer drabbar närmare 10 000 män i Sverige per år och är en av de vanligaste cancerrelaterade dödsorsakerna hos män i västvärlden. Svårigheten för sjukvården är att identifiera de män som behöver få behandling då prostatacancer också kan ha ett indolent förlopp.

Därför pågår ett fortsatt intensivt sökande efter förbättrade prognostiska biomarkörer som skulle möjliggöra att behandling ges till de män som riskerar att utveckla en metastaserande sjukdom medan de män som har mindre allvarliga former av prostatacancer slipper överbehandling.

PROSTATACANCER ETIOLOGI

Vi känner i dag till några riskfaktorer för att utveckla prostatacancer. Hög ålder är en känd riskfaktor. Hereditära faktorer som att ha en nära släkting (fader, bror) som har haft prostatacancer och att ha ett afrikanskt ursprung utgör också riskfaktorer. Genetiska förändringar i specifika

I sin forskning har en forskargrupp vid Institutet för medicinsk biovetenskap, Umeå Universitet, nyligen funnit att prostatacancerceller för att övergå i en invasiv fas utnyttjar tillväxtfaktorn TGF β , som skaffar sig en egen motorväg direkt in i cellkärnan genom att aktivera proteolytiska enzymer och γ -sekretas. Gruppen har också funnit att denna onkogen TGF β -signalering kan hämmas genom γ -sekretashämmare, GSI, ett resultat som kan leda till nya behandlingsalternativ för aggressiv prostatacancer. Här presenterar professor Marene Landström gruppens nya rön.



motverkar onkogen TGF β -signalering

onkgener som MYC och omgivningsfaktorer som västerländsk diet har också visats vara förenade med en högre risk att få prostatacancer.

Det är väl känt att asiatiska män i lika hög utsträckning som västerländska män har små förstadier av prostatacancer i sina prostatakörtlar, men de japanska

männen utvecklar sällan aggressiva former av prostatacancer. Studier gjorda på andra generationens asiater, som flyttade till västvärlden har visat att de löpte en ökad risk att utveckla prostatacancer. Detta fynd talade starkt för att västerländska män i högre utsträckning är exponerade för omgivningsfaktorer än de

asiatiska männen. Sannolikt är det bland annat det höga födointaget av sojaproteiner som skyddar asiaterna från att utveckla aggressivare former av prostatacancer.

Under senare år har man också funnit ett det kan finnas ett samband mellan inflammatoriska processer i prostatakörteln och tidiga precancerösa förändringar som sannolikt betingas av DNA-skador i epitelcellerna¹.

Det är också väl belagt att det manliga könshormonet testosteron befrämjar prostatacancer cellers tillväxt². Som ett exempel kan nämnas att unga pojkar som genomgått kastration med syfte att bevara sina ljusa sångröster, så kallade kastratsångare befanns vara skyddade mot att senare i livet utveckla prostatacancer. Klassiska studier utförda av nobelpristagaren Charles B Huggins visade också att prostatacancer celler var beroende av manligt könshormon för sin tillväxt³.

Dessa studier ligger fortfarande till grund för en av stöttepelarna i valet av behandling av prostatacancer, nämligen så kallad "androgen withdrawal", då nivåerna av androgener sänks genom medicinsk eller kirurgisk kastration. Initialt svarar de flesta patienter väl på denna behandling. Tyvärr utvecklar dock en majoritet av dessa patienter inom loppet av 2–3 år en så kallad androgenoberoende cancer och sjukdomen progredierar.

Under de senaste åren har en rad nya läkemedel prövats med relativt goda effekter. Dock kvarstår en grupp patienter för vilka vi behöver utveckla effektivare läkemedel.

TGF- β OCH DESS SIGNALVÄGAR

TGF- β är en tillväxtfaktor som har uppmätts i höga nivåer i blodet hos patienter

som har aggressiv prostatacancer, vilket gör att det finns ett stort intresse av att studera de signalvägar som TGF- β aktiverar i såväl tumörcellerna som i det omkringliggande tumörstromat. Sedan 90-talet har det varit känt att TGF- β binder till sina specifika transmembrana receptorer som tillhör en grupp av serin/treonin-kinaser, som aktiveras i en speciell ordning. Det fria TGF- β binder först till sin typ II-receptor (T β RII), som är konstitutivt aktiverad.

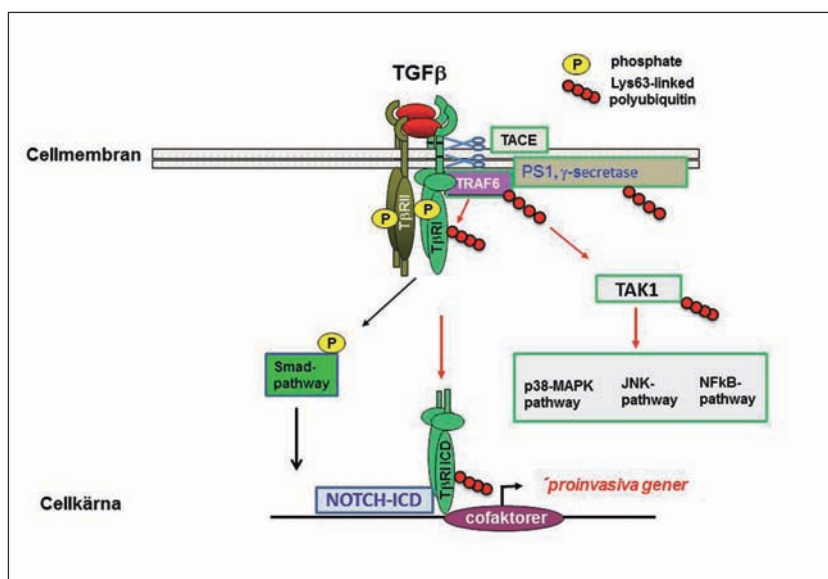
I nästa steg rekryteras TGF- β typ I-receptorn (T β RI) till TGF- β /T β RII-komplexet som då bildar ett heterooligomeriserat komplex som består av två T β RII och två T β RI. Den konstitutivt aktiva T β RII kan då fosforilera T β R, och därigenom aktivera T β RI.

Nästa steg i denna signalkedja uppstår när det aktiverade T β RII/I-komplexet hamnar i specifika intracellulära vesiklar där T β RI fosforilerar och aktiverar de intracellulära budbärarna, de så kallade Smadproteinerna (Smad2 och Smad3) som i sin tur bildar komplex med Smad4. Det trimera Smadkomplexet (Smad2/Smad3/Smad4) translokeras till cellens kärna där det på ett kontextuellt sätt reglerar gentranskription tillsammans med andra transkriptionsfaktorer som har en bättre förmåga att binda till DNA.

Kartläggandet av hur TGF- β överförde sin signal från utsidan till cellkärnan är frukten av år av intensiv forskning världen över^{3,4}. Att intresset är så stort för att kartlägga och förstå hur TGF- β signalerar i olika celltyper och vävnader kommer sig av att TGF- β spelar en sådan viktig roll inte bara i en mängd olika cancerformer, inklusive prostatacancer, men också för att TGF- β är en viktig faktor som ligger bakom utvecklandet av fibros i lungor, lever och njurar.

Det finns därför också ett starkt intresse i läkemedelsindustrin för att kunna hämma överföringen av TGF- β -signaleringen från det aktiva T β R-komplexet till Smadproteinerna som länge har betraktats som de enda sanna intracellulära budbärarna för det aktiverade TGF- β -receptorkomplexet (T β RII/T β RI). För en utmärkt och nyligen publicerad översikt i detta ämne se Akhurst och Hata 2012(5). Flertalet av de hämmare som har utvecklats har haft

TGF- β OCH TRAF6 AKTIVERAR ONKOGENA SIGNALKEDJOR



Figur 1. Cancerceller överproducerar ofta tillväxtfaktorn TGF- β (transforming growth factor β) som gör cancerceller invasiva och metastaserande. TGF- β signalerar via sina specifika TGF- β -receptorer (T β R) som är cellmembranbundna serin/treonin-kinaser och som är aktiverade via fosforylering (P). I sin tur fosforilerar de intracellulära Smadproteinerna (Smad2, Smad3, Smad4), vilka blir till transkriptionsfaktorer när de fosforileras. I våra studier har vi visat att ubiquitinligaset TRAF6 binder till T β R. När TGF- β binder till sina receptorer sker en oligomerisering av T β R/TRAF6-komplexet varvid TRAF6 autoubiquitineras och aktiveras. Därefter sker en TRAF6-beroende "Lys63-linked polyubiquitinering" (Lys63-Ubi) av TAK1, som i sin tur kan aktivera p38-MAPK, JNK och NF κ B. OBS Nina! grekiskt tecken "kappa"/Vi har också funnit att TRAF6 aktiverar proteolytiska enzymer som ADAM17/TACE samt presenilin1 (PS1) som utgör den centrala och aktiva komponenten i γ -sekretaskomplexet. OBS Nina! Grekiskt tecken "gamma"/T β RI är också ett substrat för TRAF6 och genomgår Lys63-polyubiquitinering och konsekutiv proteolytisk klyvning av ADAM17/TACE i sin extracellulära del och i sin transmembrana del av γ -sekretas. Därigenom frigörs den intracellulära delen (ICD) av T β RI (T β RI-ICD) som translokeras till cellkärnan där den tillsammans med den aktiva komponenten i NOTCH (NICD) reglerar uttrycket av proinvasiva gener.

"Cancerceller har förvärvat komplexa signalvägar som gör dem odödliga och anpassningsbara till nya miljöer."

som mål att hämma kinasaktiviteten i den aktiverade T β RI.

TGF- β -SIGNALERING TAR NYA VÄGAR

Sedan mitten av 90-talet har det dock varit känt att TGF- β inte bara aktiverar sina specifika transmembrana receptorer T β RII och T β RI, men också en helt annan familj av intracellulära kinaser, MAPK (mitogen-activated protein kinases), som aktiverar en annan grupp av transkriptionsfaktorer^{6,7}. TGF- β -associated kinase 1 (TAK1) identifierades av

en japansk grupp som ett target för TGF- β och TAK1 visade sig vara betydelsefullt för stressinducerande respons via p38-MAPK och JNK.

Det var dock oklart under många år hur TGF- β kunde aktivera denna signalväg, TAK1-p38-MAPK/JNK, som ledde till att celler kunde bli motila eller gå i apoptos⁸. Förklaringen till hur aktiveringen av denna så kallade "non Smad signaling pathway" sker kom när vi kunde påvisa att det faktiskt var ett ubiquitin ligase tumor necrosis factor 6

(TRAF6) som kunde autoubiquitineras och aktiveras när TGF- β initierade en heterooligomerisering av T β RII/I-komplexet⁹. TRAF6 identifierades som en adaptor som binder till T β RI och som via en specifik form av posttranslationell modifiering, så kallad Lys63-beroende polyubiquitinering, aktiverar TAK1-p38-MAPK/JNK-signaleringsväg, som reglerar såväl cellernas överlevnad som EMT (epitelial till mesenchymal transdifferentiering)^{9, 10}.

TGF- β aktiverar också en välkänd proinflammatorisk transkriptionsfaktor NF κ B, via TRAF6-TAK1 Lys63-beroende polyubiquitinering¹¹. Dessa fynd öppnade för en ökad förståelse för hur TGF- β kunde ha så mångfasetterade effekter. Intressant nog har TRAF6 föreslagits som en onkogen då amplifiering av TRAF6 har påvisats i lungcancer. I biokemiska studier kunde samma grupp påvisa att höga nivåer av TRAF6 befrämjar cancercellernas förmåga att bli aggressiva¹². Huruvida TRAF6 är amplifierad också i prostatacancer är okänt,

men studier pågår för att undersöka om så är fallet i humana prostatacancermaterial.

Nyligen befanns TRAF4, en nära släkting till TRAF6, vara överuttryckt i bröstcancer och gynna TGF- β -signaleringsväg både via den klassiska Smad-signalkedjan men också genom TRAF6-inducerad aktivering av TAK1¹³.

TGF- β AKTIVERAR γ -SEKRETAS-KOMPLEXET

Under de senaste 10–15 åren har det också varit av stort intresse att få en ökad förståelse för var i cellen de aktiverade T β RII/I aktiverar sina substrat i den gängse Smadsignalkedjan men även via den så kallade non Smadsignalkedjan som omfattar TRAF6 och TAK1. Fyndet att TRAF6 binder till T β RI för att aktivera non Smadsignaleringsväg ledde till frågan om T β RI också kunde vara ett substrat för det aktiverade TRAF6.

Intressant nog kunde vi med biokemiska och molekylärbiologiska metoder visa att T β RI också genomgår en speci-

fik posttranslationell modifiering i form av Lys63-beroende polyubiquitinering. Dessutom är TRAF6 viktig för att aktivera proteolytiska enzymer som ADAM17/TACE som klyver av den extracellulära delen av T β RI och den Lys63-polyubiquitinerade intracellulära delen (ICD) frigörs från cellmembranet och translokeras till cellkärnan där den själv deltar i transkriptionell reglering av proinvasiva onkogener som *Snail*¹⁴.

Iakttagelsen att TGF- β och TRAF6 kunde aktivera TACE/ADAM17 för att klyva receptorn extracellulärt satte strålkastaren på att försöka förstå vad som hände härnäst. Hur kunde en transmembran receptor förflyttas till cellkärnan? Dessutom påminde denna signalkedja om hur NOTCH-signaleringsväg aktiveras, som ju också innefattar aktivering av ADAM17/TACE för att i slutändan skapa en NOTCH ICD (NICD) som translokeras till cellkärnan och deltar i genreglering.

Vi började då undersöka om TRAF6, som vi visste band till T β RI, kunde ha

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

med aktivering av γ -sekretaskomplexet att göra. Presenilin1 (PS1) är den aktiva komponenten i γ -sekretaskomplexet och vi kunde identifiera de biokemiska processer som ledde till att TGF- β ökar såväl uttrycket som aktiviteten av PS1 på ett TRAF6-beroende sätt¹⁵.

FÖRSTÄRKNING AV TGF-B-SIGNALEN

Cancerceller har förvärvat komplexa signalvägar som gör dem odödliga och anpassningsbara till nya miljöer, genom att de kan ändra sin fenotyp. TGF- β är en av de mest effektiva tillväxtfaktorer vi känner till i dag för att omprogrammera normala epitelceller till att bli mesenky-mala och invasiva celler som kan metastasera till andra organ. En central transkriptionsfaktor för att denna maligna förvandling ska ske är Snail1^{3,4,15}.

I våra studier av hur TGF- β använde sig av TRAF6 för att skräddarsy och kidnappa sin egen receptor för nya uppdrag i cellkärnan, fann vi också att T β RI-ICD samverkar med en annan kraftfull signalväg, NOTCH¹⁵. Intressant nog aktiveras NOTCH-receptorn när celler kan binda till varandra och genomgår också en proteolytisk klyvning via ett aktiverat γ -sekretaskomplex, så att NOTCH-ICD (NICD) bildas och translokeras till cellkärnan där NICD reglerar cellens transkription.

Vi har nu funnit att T β RI-ICD och NICD samverkar för att göra cancercellerna invasiva. Med denna nya kunskap blir det möjligt att designa nya och mer specifika cancerläkemedel som kan motverka denna TGF β -inducerade onkogen signalkedja i de tumörer där den aktiveras.

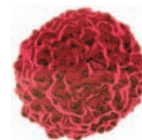
Det är också troligt att det skulle vara värdefullt att kombinera olika hämmare av TGF β -signalkedjan, för att få ökad effekt. Behandling av en aggressiv androgenoberoende prostatacancer, med γ -sekretashämmare (GSI) förhindrar tumörtillväxten i xenograft djurmodell och TGF β -inducerad invasivitet i in vitro-modeller av aggressiva prostata-, bröst- och lungcancerceller¹⁵.

Detta fynd talar för att det är viktigt att ta reda på om prostatacancerpatienter som har utvecklat en androgenoberoende och aggressiv sjukdom skulle vara berättigade av behandling med GSI ensamt eller i kombination med andra cancerläkemedel.

Tack till alla medarbetare i forskningsgruppen för intressanta diskussioner och hängivet arbete i de olika projekten genom årens lopp. Jag vill också framföra mitt tack till Carl-Henrik Heldin och mina tidigare och nuvarande kolleger vid Ludwiginstitutet för cancerforskning i Uppsala, Lena Claesson-Welsh, prefekt för Rudbecklaboratoriet vid Uppsala universitet. Stort tack också till Karin Nylander och våra nuvarande kolleger vid institutionen och Umeå universitet. Vår forskning har erhållit stöd från Vetenskapsrådet, Cancerfonden, Torsten and Ragnar Söderbergs stiftelse, ALF-VLL Kempestiftelserna, Knut och Alice Wallenbergs stiftelse, Cancerforskningsfonden i norra Sverige, Lions cancerforskningsfond Umeå, Umeå universitet och Ludwiginstitutet för cancerforskning.

REFERENSER

1. De Marzo AM, Platz EA, Sutcliffe S, Xu J, Grönberg H, Drake CG, Nakai Y, Isaacs WB, Nelson WG. Inflammation in prostate carcinogenesis. *Nat Rev Cancer*. 2007 Apr;7(4):256-69. Review.
2. Denmeade SR, Isaacs JT. A history of prostate cancer treatment. *Nat Rev Cancer*. 2002 May;2(5):389-96.
3. Heldin, C-H M. Landstrom, A. Moustakas, Mechanism of TGF-beta signaling to growth arrest, apoptosis, and epithelial-mesenchymal transition. *Current opinion in cell biology*. 21, 166-176 (2009).
4. Massague, J. TGFbeta signalling in context. *Nature reviews. Molecular cell biology*. 13, 616-630 (2012).
5. Akhurst RJ, Hata A. Targeting the TGF β signalling pathway in disease. *Nat Rev Drug Discov*. 2012 Oct;11(10):790-811. doi: 10.1038/nrd3810.
6. Mu Y, Gudey S, Landström M. *Cell Tissue Res*. Vol. 47, p11, 2012
7. Landström M. The TAK1-TRAF6 signaling pathway. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*. 2010 42 (5): 585-589
8. Wakefield LM, Roberts AB. TGF-beta signaling: positive and negative effects on tumorigenesis. *Curr Opin Genet Dev*. 2002 Feb;12(1):22-9.
9. Sorrentino A, Thakur N, Grimsby S, Marcussen A, Bulow v V, Zhang S, Schuster N, Heldin CH, Landström M. The type I TGF-beta receptor engages TRAF6 to activate TAK1 in a receptor kinase-independent manner. *Nature Cell Biology* 2008 Oct;10(10):1199-207
10. Yamashita M, Fatyol K, Jin C, Wang X, Liu Z, Zhang YE. TRAF6 mediates Smad-independent activation of JNK and p38 by TGF-beta. *Mol Cell*. 2008 Sep 26;31(6):918-24. doi: 10.1016/j.molcel.2008.09.002
11. Hamidi A, von Bulow V, Hamidi R, Winsinger N, Barluenga S, Heldin C-H, Landström M. Polyubiquitination of TAK1 mediates nuclear factor-kappa B activation in response to different inflammatory stimuli. *Journal Biological Chemistry*, 2012, 287(1):123-33.
12. Starczynowski. DT, Lockwood. WW, Delehouzee. S, Chari. R, Wegrzyn. J, Fuller. M, Tsao. MS, Lam. S, Gazdar. AF, Lam. WL, and Karsan, A, TRAF6 is an amplified oncogene bridging the RAS and NF-kappaB pathways in human lung cancer. *The Journal of clinical investigation*. 121, 4095-4105 (2011)
13. Zhang L, Zhou F, García de Vinuesa A, de Kruijf EM, Mesker WE, Hui L, Drabsch Y, Li Y, Bauer A, Rousseau A, Sheppard KA, Mickanin C, Kuppen PJ, Lu CX, Ten Dijke P. TRAF4 promotes TGF- β receptor signaling and drives breast cancer metastasis. *Mol Cell*. 2013 Sep 12;51(5):559-72. doi: 10.1016/j.molcel.2013.07.014
14. Mu Y, Sundar R, Thakur N, Ekman M, Kumar S, Yakymovych M, Dimitrou L, Hermanson A, Bengoechea-Alonso MT, Ericsson J, Heldin C-H, Landström M. TRAF6 ubiquitinates TGF β type I receptor to promote its cleavage and nuclear translocation in cancer. *Nature Communications* 2, 2011, 330 DOI: i.10.1038/ncomms1332.
15. Gudey. SK, Sundar R, Mu Y, Wallenius A, Zang G, Bergh A, Heldin C-H, Landström M. TRAF6 Stimulates the Tumor-Promoting Effects of TGFbeta Type I Receptor through Polyubiquitination and Activation of Presenilin. *Science Signaling* Jan 7;7(307):ra2. doi: 10.1126/scisignal.2004207



MARENE LANDSTRÖM, PROFESSOR I PATOLOGI, INSTITUTIONEN FÖR MEDICINSKA BIOVETENSKAPER, UMEÅ UNIVERSITET, MARENE.LANDSTROM@MEDBIO.UMU.SE



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.

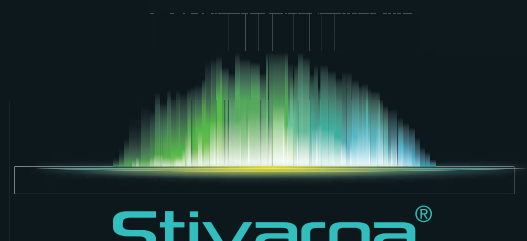
Datum för senaste översyn av SPC: Sept 2013. För övrig information se www.fass.se

▼ 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.





ABLATION – Plan **B** när leverkirurgi inte är möjlig

Leverkirurgin har utökats starkt det senaste decenniet till följd av tekniska landvinningar och ökad kunskap om dess effekt vid levertumörer. Men när kirurgi inte är möjlig kan man behandla med ablationsteknik i stället, en teknik som håller på att utvecklas från att ha varit rent palliativ till att bli kurativt syftande. Här presenterar docent **Jacob Freedman**, kirurg vid leververksamheten, Danderyds sjukhus, Stockholm några av de senaste landvinningarna inom ablationsområdet.

Den primära behandlingen av levertumörer är kirurgi. Tumörens läge, omfattning och patientens allmäntillstånd omöjliggör ibland omfattande, kurativ leverkirurgi. Som ett alternativ finns ablationsbehandling. Den senaste tiden har metoden gått från att vara rent palliativ till kurativt syftande och är i dag en del av den kirurgiska strategin för att bota patienter med levertumörer. Ett av problemen är den relativt höga recidivfrekvensen vid ablationsbehandling. I takt med att gamla navigationsmetoder förbättras och nya utvecklas kan dessa problem minska.

KIRURGISK BEHANDLING AV LEVERTUMÖRER

Tumörer i levern delas upp i primära, som är direkt sprungna ur leverceller, och sekundära, som är metastaser. Just levern är den vanligaste platsen för metastaser i buken.

Primära levertumörer Hepatocellulär cancer uppträder oftast i levern till följd av en kronisk inflammatorisk påverkan som vid cirrhos, steatos, NASH eller vid metabola kroniska leversjukdomar men kan även uppträda spontant i en i övrigt frisk lever. Om levern är i grunden sjuk är den bästa behandlingen att helt byta ut den, det vill säga levertransplantation.

Indikationen för levertransplantation bestäms av Milano-kriterierna och förutsätter en tumör på max fem centimeter eller tre tumörer mindre än tre centimeter, ingen extrahepatisk växt och ingen kärlinvasion. Om tillräckligt med fungerande levervävnad kan lämnas kvar är kirurgisk resektion ett alternativ. Detta kan endast utföras på en lever med ingen eller lätt cirrhos (Child-Pugh grad A) och i begränsad omfattning vid måttlig cirrhos (Child-Pugh grad B).

Cholangiocarcinom (gallgångscancer) uppträder ofta sekundärt till ett kroniskt inflammatoriskt tillstånd i gallvägarna, exempelvis vid primär skleroserande kolangit, men kan även uppträda spontant. De delas ofta upp i intrahepatiska, hilära (Klatskintumörer) och extrahepatiska. Gallblåsecancer kan även betraktas som en variant av cholangiocarcinom. Om man kan utföra en resektion med bevarande av tillräcklig leverfunktion är detta att betrakta som förstahandsvalet.

Metastaser Levern är det organ i buken dit flest maligniteter metastaserar. Levermetastaser delas vanligen upp i tre kategorier: the good, the bad and the ugly. Den sista kategorin utgör primärtumörer där levermetastaskirurgi inte leder till förlängd överlevnad, till exempel esofagus cancer, pankreascancer och gallblåsecancer. Metastaskirurgi har däremot visat sig var mycket väl motiverat (the good) vid primärtumörer i kolon, rektum och neuroendokrina tumörer. I mellangruppen (the bad) finner man primärtumörer som bröstcancer, melanom, ovarialcancer, testikelcancer och GIST för att ta några exempel.

ABLATIONSBEHANDLINGENS PLATS

När resektionsbehandling i levern är onkologiskt motiverad men inte kan genomföras är ablationsbehandling ett alternativ. Orsaker till att resektionsbehandling inte är aktuell kan vara att patientens allmäntillstånd och övriga sjukdomar inte medger större kirurgi eller att resektionen blir så omfattande att patienten riskerar att utveckla leversvikt. Detta är beroende av patientens totala leverfunktion. En frisk lever medger att tre fjärdedelar resekeras och inom ett år har en logaritmisk tillväxt skett av kvarvarande lever så att 80–90 procent av ursprungsvolymen återtagits. Vid svår levercirrhos är varken kirurgi eller ablationsbehandling aktuell men vid medelsvår cirrhos är ofta lokal tumörbehandling förstahandsalternativet. Det kan vara en lokal resektion, ablation, transarteriell kemoembolisering eller fokal strålbehandling.

ABLATIONSTEKNIKER

Utvecklingen har gått från injektionsbehandling med exempelvis ren etanol mot termisk behandling med antingen kyla eller värme. Kyla kan ges med flytande kväve och värme med radiofrekvensteknik (RF), laser, fokuserat ultraljud eller mikrovåg (MWA).

Den senaste tekniken är irreversibel elektroporering (IRE), en teknik som destruerar cellmembran med endast minimal värmeeffekt och därmed bevarar bindvävsstrukturer. På Danderyds sjukhus använder vi oss av MWA och håller på att lära oss IRE-tekniken.

MWA Mikrovågstekniken fungerar på samma sätt som uppvärmningen i en mikrovågsugn. Vid spetsen på en ablationsnål finns ett mikrovågsэлемент som vid aktivering sätter vattenmolekyler i dess närhet i svängning varvid värme alstras. Penetrationen i vävnaden är cirka två centimeter med ett 2,4 MHz system. Större ablationer åstadkoms genom värmespridning från denna centralzon. Man kan få ablationsvolymen upp till en diameter på 5–6 centimeter vid en ablation i sex minuter. Apparaten är enkel att ställa in, på samma sätt som mikrovågsugnen ställer man in effekt och tid. Och den är snabb, ungefär en centimeter per minuts ablation upp till sex minuter.

Förutom ablationens tumöravdödning sker även en denaturering av tumörantigen vilket kan fungera immunaktiverande. Detta är bevisat i både djur- och humanstudier. Hur stor effekt detta har för tumörbehandlingen är dock okänt.

Nackdelar med mikrovågsbehandlingen är att den värmekoagulation som erhålls även kan förstöra strukturer som man vill ha oskadade, exempelvis centrala gallgångar och kärl, närliggande ventrikel/tarm, hjärta, diafragma och bukvägg. Vid behandling av tumörer nära större levervener får

••• levercancer

man även räkna med att cirkulationen har en avkylande effekt och man riskerar att få en sämre ablation. Denna effekt är dock betydligt mindre uttalad än vid långsammare vävnadsvärmning som exempelvis RF.

IRE Vävnadssönderfall fås genom att cellmembran slås sönder med hög spänning genom nedstuckna elektrodnålar med minimal termisk effekt vilket gör att kollagen och andra extracellulära strukturer förblir intakta. Det betyder att närliggande kärl och gallgångar fortsätter att vara öppna och att tekniken med fördel kan användas centralt i levern och även i pankreas, vilket håller på att öppna spännande utvecklingsmöjligheter och där Uppsala har ett aktivt utvecklingsarbete. Ablationerna görs med flera nålar, ofta 2–4 med ett avstånd på två centimeter vilket gör att det är mer komplicerat att få till och det tar längre tid per ablation och volymerna blir något mindre än med MWA.

NÄLGUIDNING FÖR PRECISION

Det avgörande för en bra ablation är att få ablationsnålen på rätt plats och mycket av utvecklingsarbetet rör just detta, hur man med ultraljudsteknik, datortomografiteknik och operation kan få hög precision i nålplaceringen.

Ultraljud (UL) är en utmärkt metod när man kan se tumör och nål i realtid. Ultraljud kan användas perkutant eller vid öppen kirurgi där proben placeras direkt på leverytan. Vid perkutan användning har det dock sina begränsningar. Man ser inte genom revben eller genom luftförande lungvävnad eller tarm, vilket gör att det kan vara svårt att se diafragma nära tumörer och ytliga tumörer bakom högra bröstorgsväggen. Man kan inte heller behandla tumörer som ligger nära ventrikel, gallblåsa eller kolon på grund av risk för perforation.

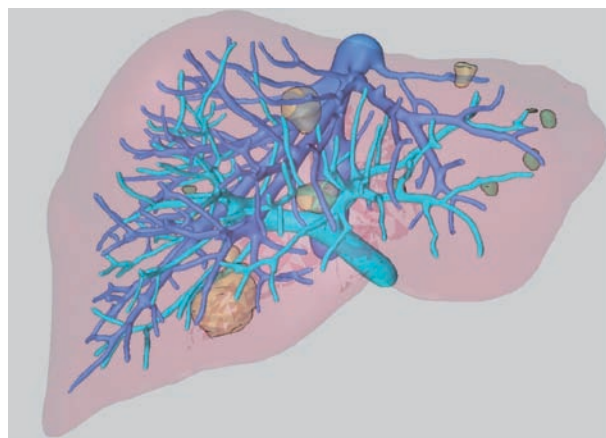
Man måste även kunna identifiera tumören och det går oftast men inte alltid, trots användande av kontrast. Ett ytterligare problem kan vara om man har flera tumörer som är närliggande enär ablationsbehandlingen ger så mycket ekogivande skuggor att det kan vara svårt att hitta nästa tumör när väl en är abladerad. Om man använder ultraljudet peroperativt, antingen öppet eller laparoskopiskt, kan problemen med näraliggande organ, bukvägg och diafragma lösas genom att man manipulerar vävnaden till ett bra ablationsläge.

Datortomografi (DT) är en bra metod för tumörer som inte syns med ultraljud eller som ligger dolda bakom revben eller lungvävnad. Problemen med närliggande organ är desamma som med ultraljud men går inte att lösa med operation såvida man inte har en hybridsal med datortomografen i en operationssal. Problemet med DT är att få till ett bra nålläge eftersom det är knepigt att visualisera nålen och tumören medan man sticker. Det brukar lösas med att man går stegvis med upprepade DT-bilder. Nackdelen med detta är givetvis den stråldos som patient och behandlare utsätts för.

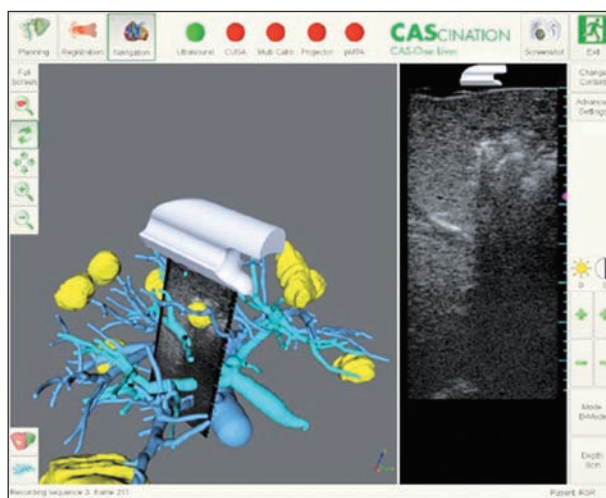
På operation med öppen buk eller med laparoskopi kan man taktiskt och visuellt lokalisera och abladera ytliga tumörer. Med hjälp av peroperativt ultraljud kan man nå djupliggande tumörer och de flesta ablationssituationer går att lösa. Ett problem är tumörer som inte syns, inte känns och inte är synliga med ultraljud. Det är ovanligt men förekommer.



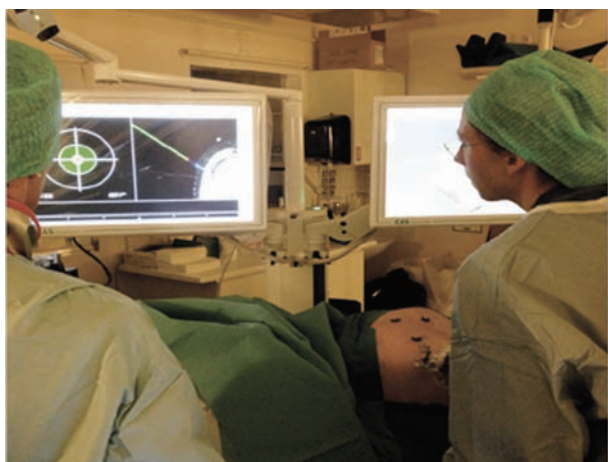
Figur 1. Operation med datorstyrd navigation av ablationsnål.



Figur 2. Mevis 3D-rekonstruktion av DT-bilder med portakärl, levervenor, tumörer och leveryta.



Figur 3. Presentation av multipla tumörer, portakärl och levervenor. Ultraljudsbilden i "fusion" till höger. (Reds. amm. Vi ber om ursäkt för bildkvaliteten pga skärmdump)



Figur 4. Här utförs mikrovågsablation av levertumör med datorassisterad nålplacering i syfte att öka precision och minska stråldos för patient och behandlare.

Ett annat problem är situationen med mycket god respons på kemoterapi vilket kan leda till att tumörplatsen inte går att lokalisera men där man ändå vill ge en behandling eftersom man vet att recidivrisken är så pass hög. Upp emot 80 procent av koloncancermetastaser i levern som försvinner i DT/MR har fortfarande viabel tumörväxt i området.

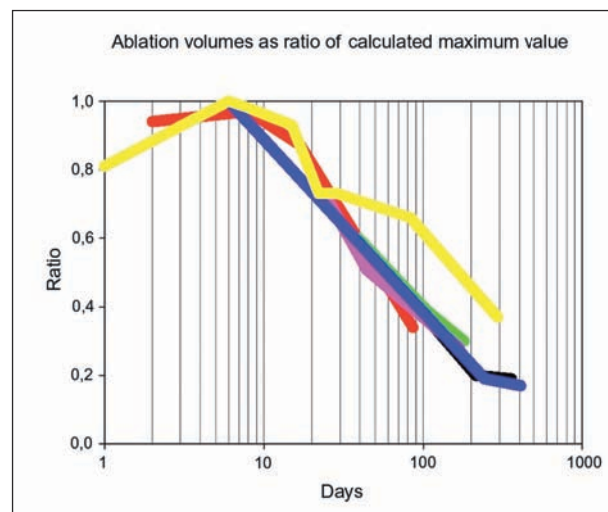
”I dag ligger precisionen på under 10 millimeter men målet är att förfinas tekniken så mycket att man hamnar under 5 millimeter.”

HYBRIDSYSTEM UTVECKLAS

För att komma runt många av de ovan nämnda problemen pågår en spännande utveckling av olika hybridssystem där man med modern bildbehandling och röntgendiagnostik kan kombinera de tre modaliteterna. Fusionsultraljud, där man lägger ultraljudsbilden på en tidigare DT-bild är en utvecklingslinje och datorassisterad navigation är en annan där man kan kombinera ultraljud, DT och operationssituationen med hjälp av ett GPS-liknande hjälpmedel (figur 1).

Det sistnämnda är en teknik som forskargruppen utvecklar tillsammans med Cascination AG i Schweiz. Den bygger på att man med två infraröda kameror kan lokalisera kirurgiska instrument, ablationsnålar och anatomiska landmärken för kirurgi eller ablation. I operationssituationen använder man en tidigare utförd CT- eller MR-undersökning av levern. Den skickas över internet till Mevis, ett tyskt företag som specialiserat sig på att göra avancerade 3D-bilder av tomografiska bilder (figur 2). Vi får sedan bilden tillbaka inom 1–3 dygn och kan ladda in den i datorn som är kopplad till navigationskamerorna. Nu paras anatomiska landmärken på patientens lever med 3D-modellen varpå metastaser kan brännas av en efter en, eller resektionslinjer väljas och resektionsverktyg guidas mellan kärl och tumörer (figur 3).

ABLATIONSVOLYMER ÖVER TID I RELATION TILL MAX ABLATIONSVOLYM



Figur 5. Figuren visar hur ablationsvolymerna avtar över tid efter mikrovågsablation, en process där nekrosen resorberas och ersätts med leverparenkym. Ablationsvolymen verkar tillta under den första veckan för att därefter minska logaritmiskt så att halva ablationsvolymen resorberats efter cirka 30 dagar och cirka en femtedel av ablationsvolymen är kvar efter ett år.

Källa: Freedman et al. Hepatogastroenterology. In press.

I dag ligger precisionen på under 10 millimeter men målet är att förfinas tekniken så mycket att man hamnar under 5 millimeter. Tekniken är mycket väl lämpad för laparoskopiska ingrepp. Problem med att levern förflyttas med andetag i respiratorn kan till stor del övervinnas genom att använda jet-flow ventilationsteknik.

Navigations-tekniken använder vi även för DT-ledd ablation där man med hjälp av påklitrade hudreferenser kan navigera in ablationsnålen utan upprepade bildtagning och i valfri vinkel. Därmed reduceras stråldosen rejält, införandet av nålen går snabbare, stick i knepiga vinklar möjliggörs och förhoppningsvis ökar precisionen (figur 4).

UTVÄRDERING AV ABLATION

När är det optimalt att utvärdera ablationen? Det beror på vad du vill veta. Om det är ablationens storlek som efterfrågas, för att relatera till tumörstorleken, är det lämpligt att utvärdera när ablationsvolymen är som störst efter 3–10 dagar. Radikaliteten kan dock vara svår att fingranska eftersom det då fortfarande finns en hyperemi runt ablationshålan. Eventuell kvarvarande tumör är lättare att se efter 1–3 månader. Efter en månad har 40 procent av ablationsvolymen försvunnit i den leverregeneration som sker (figur 5).

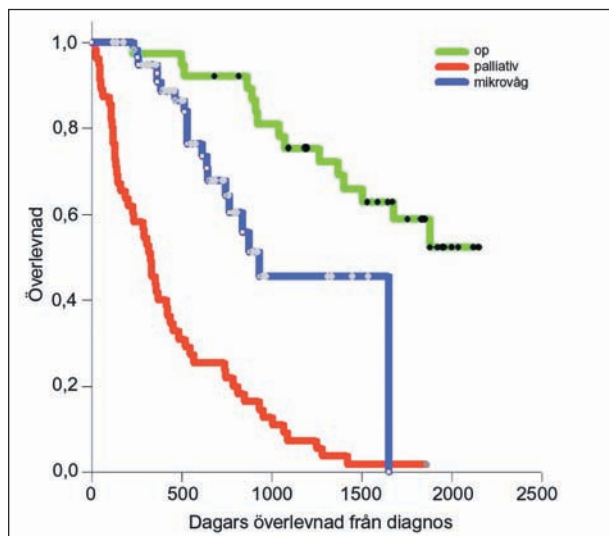
Det är i första hand patienter med HCC eller kolorektala levermetastaser som ablationsbehandlas hos oss. Figur 6 visar Kaplan-Meierkurvor på överlevnaden hos dessa patienter, helt osekterat. I gruppen kolorektala metastaser visas den grupp av patienter som har allt för spridd metastasering för att ha varit aktuella för resektionskirurgi, dessa i jämförelse med en



CAMILIS-gruppen (Computer Assisted Minimal Invasive Liver Surgery), som med Eurostarsmedel just har satt igång ett utvecklingsarbete för laparoskopisk datornavigerad leverkirurgi.

Bakre raden: Silja Karlgren, Danderyds sjukhus, Jacob Freedman, DS, Jennie Engstrand, DS, Henrik Nilsson, DS, Stefan Weber, Berns universitet, Claes Lundström, Sectra. Mellersta raden: Dimitrios Felekidis, Linköpings universitet, Matteo Fusaglia, Cascination, Timo Ropinski, Linköpings universitet, Eduard Jonas, Karolinska universitetssjukhuset. Främre raden: Carla Ramirez, Sectra, Delphine Ribes, Cascination, Matthias Peterhans, Cascination

ÖVERLEVNAD PATIENTER MED HCC ELLER KOLOREKTALA LEVERMETASTASER



Figur 6. Överlevnad hos patienter med färre än 20 metastaser som var mindre än tre centimeter och som saknade inoperabel extrahepatisk metastasering.

Förklaring: Op = patienter som resekerades, Palliativ = patienter som inte resekerades i jämförelse med patienter som fått behandling med multipla mikrovågsablationer.

kohort av patienter som vi studerar avseende metastaseringsmönster med mera, alla drygt 1 000 nyinsjuknade kolorektala cancerpatienter i Stockholmsregionen 2008, dels de som resekerades och dels de som fick palliativ behandling. I bägge dessa grupper endast de patienter som hade färre än 20 metastaser, mindre än 3 centimeter i diameter och frånvaro av icke resektabel metastasering i övrigt.

I arbetet med att förbättra ablationsverksamheten har vi följande forskningsinriktningar: 1. Förbättrad precision i den datorstödda navigationsutrustningen. 2. Utveckling av laparoskopisk datornavigerad kirurgi (CAMILIS-projektet). 3. Utveckling av ablationstekniken. 4. Studier avseende immunologiska effekter av tumörablation.

LÄS MER

Kuvshinov B, Fong Y. Surgical therapy of liver metastases. *Semin Oncol.* 2007 Jun;34(3):177-85.

Knavel EM, Brace CL. Tumor ablation: common modalities and general practices. *Tech Vasc Interv Radiol.* 2013 Dec;16(4):192-200

Peterhans M, Oliveira T, Banz V, Candinas D, Weber S. Computer-assisted liver surgery: clinical applications and technological trends. *Crit Rev Biomed Eng.* 2012;40(3):199-220.

JACOB FREEDMAN

KIRURG, DOCENT, INSTITUTIONEN FÖR KLINISKA VETENSKAPER, DANDERYDS SJUKHUS, STOCKHOLM, JACOB.FREEDMAN@DS.SE

HENRIK NILSSON

KIRURG, INSTITUTIONEN FÖR KLINISKA VETENSKAPER, DANDERYDS SJUKHUS, STOCKHOLM, HENRIK.NILSSON@DS.SE

JENNIE ENGSTRAND

ST KIRURGI, INSTITUTIONEN FÖR KLINISKA VETENSKAPER, DANDERYDS SJUKHUS, STOCKHOLM, JENNIE.ENGSTRAND@DS.SE

EDUARD JONAS

KIRURG, DOCENT, ÖAK, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, HUDDINGE, EDUARD.JONAS@KI.SE



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.F. Indikationer:** Nexavar är indicerat för behandling av patienter med levercellscancer. Nexavar är indicerat för behandling av patienter med avancerad njurcellscancer som sviktat på tidigare interferon-alfa- eller interleukin-2-baserad behandling eller som ej anses lämpliga för sådan behandling. **Biverkningar:** De vanligaste biverkningarna är diarré, hudutslag, håravfall och hand- fotsyndrom (palmar-plantar erytrodysese). 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.01.2014.1132 January 2014.

Klinikens mål: **MINSKA DÖDLIGHET**

Dödligheten i malignt melanom skulle kunna minskas betydligt med primär- och sekundärpreventiva åtgärder, men väldigt lite resurser går till prevention jämfört med vad som satsas på diagnostik och behandling. Diagnostiskt Centrum Hud, en privat hudmottagning med landstingsavtal inom Vårdval hud, arbetar med målsättningen att bidra till en minskning av dödligheten i hudcancer. För att lyckas med det samarbetar onkologer med hudläkare, forskare med kliniker. Här presenterar onkolog **Magnus Bäcklund** mottagningens arbete liksom vad Vårdval hud innebär.

Hudcancer är den grupp cancersjukdomar som ökar mest i Sverige och har gjort så sedan 1960-talet. Ökningen beror till stor del på ökad UV-exponering, bland annat från solresor och solarieanvändning. Dessutom är hudcancer, främst kutant malignt melanom (CMM), den enda cancerform i Sverige där dödligheten ökar. Antalet som dör varje år i Sverige av malignt melanom (MM) är cirka 500, det vill säga klart fler än i trafiken¹.

Det enklaste och effektivaste sättet att minska dödligheten är att upptäcka hudförändringen i tid och efter noggrann bedömning av en erfaren läkare operera bort den och sända till en patolog för patologisk-anatomisk diagnos (PAD). Vid åtminstone något av läkarbesöken i samband med detta bör hela huden bedömas eftersom synkrona CMM, eller andra hudcancer, är vanliga. Den "prick" patienten söker för är inte säkert den som är viktigast att uppmärksamma!

VÄNTETID MINST TRE MÅNADER

Under många år har väntetiden i Stockholm för en kompetent bedömning av en misstänkt hudtumör hos hudläkare varit minst tre månader. Under en sådan väntetid ökar risken för att ett CMM hinner växa och utvecklas så att det går från botbart till obotligt, eller att patienten helt negligerar problemet och väljer att inte komma när de väl fått tid. Väntetiderna, som inte bara finns i Stockholm, förklarar en del av den ökande dödligheten i Sverige i just hudcancer. Detta trots att det är ganska lätt att upptäcka och misstänka själv, just för att det syns på utsidan. För till exempel bröst- och prostatacancer har den ökade incidensen inte åtföljts av att fler dött, vilket talar för att dessas incidensökningar främst består av "tidiga" fall.

Med Vårdval hud som infördes 2012 i Stockholms läns landsting (SLL) hoppades man att väntetiderna totalt sett ska kortas för patienter som oroar sig för hudcancer, och så har det blivit. Tack vare Vårdval hud kan patienter söka utan remiss. I vår vision ingår att vi ska bidra till att minska dödligheten i malignt melanom. Och eftersom många hudläkare också är vana vid den "lilla kirurgin" kan mottagningar inom Vårdval hud ofta även erbjuda snabba tider för borttagande av misstänkt hudcancer. Vi har dessutom bra samarbete med

I HUDCANCER



"Det enklaste och effektivaste sättet att minska dödligheten är att upptäcka hudförändringen i tid och efter noggrann bedömning av en erfaren läkare operera bort den."

ett patologlab, vilket möjliggör en totalt sett kort vårdkedja, samtidigt som den är sammanhållen och kvalitets- och patientsäker.

För att förbättra servicen och underlätta för patienterna införde vi möjligheten för patienter att själva boka tid till vår Prickmottagning via hemsidan. Men detta förbjöds av beställarna på landstinget (HSF) då de bedömde att risken att patienter skulle komma till hudspecialistvård på för svaga indikationer övervägde nyttan med den ökade servicen och tillgängligheten till hudläkare för stockholmarna. Flera av de 40 CMM vi hittills diagnostiserat hittades hos patienter som kommit via denna tjänst den korta tid den tilläts var aktiv, men utifrån det kan vi förstås inte enkelt dra slutsatsen att dessa annars skulle ha missats eller ha blivit fördröjda i diagnostiken.

TRE TYPER AV HUDCANCER

Hudcancer indelas i tre huvudtyper: basalcancers, skivepitelcancer och malignt melanom. Samtliga tre typer ökar i incidens för varje år, mycket kopplat till UV-exponering, och utgör tillsammans ungefär lika många fall som all annan cancer sammanräknad (cirka 50 000 vardera)². Den sifferuppgiften brukar inte uppmärksammas eftersom basalcancers inte brukar ingå i den årliga "totala" redovisningen av cancerincidensen i Sverige, trots att den är anmälningspliktigt sedan 2004.

Basalcancers är den vanligaste cancerformen i Sverige och mer än 39 000 nya fall bekräftas histologiskt varje år. På grund av låg metastasfrekvens och mortalitet ingick basalcancers inte i Socialstyrelsens cancerstatistik förrän år 2004.

Skivepitelcancer i huden är den tredje vanligaste cancerformen i Sverige. År 2012 stod den för 11 procent av alla diagnostiserade cancerfall i Sverige hos män och 9 procent hos kvinnor, totalt 5 658 nya fall, och är vanligare än multipelt melanom, men orsakar färre dödsfall (för år 2010 rapporterade 80 dödsfall)^{1,2}.

Multipelt melanom är i Sverige den femte vanligaste cancerformen hos kvinnor och sjätte vanligaste hos män. Incidensen för CMM ökar dramatiskt, genomsnittligt med cirka 5 procent per år, vilket har gett en exponentiell utvecklingskurva. År 2012 diagnostiserades 3 368 nya melanom². Globalt varierar incidensen kraftigt mellan olika geografiska områden. WHO estimerade år 2008 att cirka 200 000 personer årligen utvecklar CMM, av dessa personer bor cirka 19 000 i Norden, det vill säga nästan 10 procent.

I Sverige ses den största incidensökningen hos yngre kvinnor och äldre män. För män över 65 år har incidensen mellan år 2000 och 2011 stigit med 151 procent, alltså mer än fördubblats. Tioårsöverlevnad för tidiga CMM (1,0 mm tjocklek eller mindre) är 92 procent jämfört med 50 procent för mer avancerade lesioner (över 4,0 mm). Sedan slutet av 1980-talet noteras även en uppåtgående trend i mortalitet, vilket skiljer malignt melanom från alla andra cancerformer i Sverige. I Sverige ökade malignt melanom som primär dödsorsak mellan år 2000 och 2010 med 27 procent. Och år 2005 beräknas CMM ha medfört samhällskostnader på över 700 miljoner kronor, framförallt genererat av förtida dödsfall³.

PRIMÄRPREVENTION

Primärprevention innebär förebyggande åtgärder för att förhindra uppkomst av sjukdom och kan vara inriktad på individer, grupper eller strukturer i samhället. Primärpreventiva interventioner mot hudcancer har i Sverige främst syftat till att öka kunskapen om hudcancer, UV-strålningens skadliga effekter och solskyddande åtgärder för att undvika att bränna sig. Dels kampanjen Sola smart, som riktades till ungdomar i Stockholmsområdet, och den nationella kampanjen Sola sakta, dels broschyrer med information om negativa effekter av överdriven UV-exponering. Trots dessa primärpreventiva åtgärder har incidensen av hudcancer fortsatt att stadigt öka i Sverige, mest av alla cancerformer.

Diagnostiskt Centrum Hud driver i samarbete med Karolinska institutet forskning på området. Dels via intervju- och enkätstudier på de egna patienterna, dels med en nyligen genomförd enkätstudie på en gymnasieskola, med fokus på skälen till att sola. Resultaten visar preliminärt att ungdomar föredrar ett relativt kraftigt solbrunt ideal av utseendeskäl samtidigt som de skattar detta ideal som "mindre hälsosamt".

SEKUNDÄRPREVENTION

Sekundärprevention innebär åtgärder för att förhindra negativ utveckling av skador och sjukdomar, recidiv av tidigare genomgången sjukdom och aktivering av latent sjukdomstillstånd. Inom cancer handlar det mycket om att, med hjälp av självundersökning, hög tillgänglighet till sjukvården eller screeningverksamhet, hitta cancer i så tidigt stadium att bot är möjlig.

I Sverige tillämpas hudcancerscreening endast på högriskindivider, främst i familjer med dysplastiskt nevussyndrom. En gång per år kan oroliga svenskar, utan remiss, få hudförändringar undersökta av en dermatolog under den så kallade Euromelanoma Day, tidigare även kallad Melanoma Monday. År 2009 fann man i den svenska delen av kampanjen 26 maligna melanom hos 2 961 deltagande patienter (0,9 procent)⁴.

Även inom sekundärprevention bedriver Diagnostiskt Centrum Hud forskning i samarbete med KI. I en intervju- och enkätstudier på våra egna patienter, noterades en könsskillnad där män tvekade mer inför att söka upp sjukvården, bland annat med argumentet att hudförändringar inte känts tillräckligt "allvarliga" för att gå till läkare med. Och ur den egna statistiken har vi funnit att bland dem som sökt för misstänkta pigmenterade hudförändringar hade våra patienter i en större andel ett CMM och i högre frekvens förstadiet malignt melanom in situ än vid Euromelanoma Day⁴.

DEN SVENSKA HUDSJUKVÅRDEN

Den svenska vårdkedjan för misstänkt hudcancer har kritiserats. Enligt Cancerfondsrapporten 2012 måste den utvecklas för att det ska gå enklare och fortare att kontrollera sina pigmentförändringar hos en dermatolog⁵. Lindelöf, et al., hävdade i en studie att väntetiderna kan förkortas om hudundersökning utförs direkt av en dermatolog. Samtidigt kan det ge en förbättring av patient- och diagnossäkerhet och minskade vårdkostnader och minskad patientoro³.

Syftet med Vårdval hud är att öka tillgängligheten till dermatologer i Stockholm, främst genom slopat remisskrav. Flera andra landsting och regioner är på väg att starta, bland

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 iaktas 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

annat Skåne och Halland. I Sverige och delar av övriga Europa anses allmänläkarens roll viktig. Denne ska för många tillstånd vara den som först tar hand om de patienter som söker vård, utvärdera deras aktuella tillstånd och eventuellt remittera till rätt specialistkategori. Genom detta blir det lätt motsägelsefullt för den oroliga patienten.

Den webbaserade rådgivningstjänsten för Stockholms läns landsting, www.viss.nu, anger att "screening av bruna fläckar med klinisk diagnos eller bedömning med avseende på benign/malign" ska handläggas av allmänläkare, medan "alla förändringar med misstanke på malignt melanom remitteras omedelbart". Så på något sätt behöver gränsen mellan primärvården och specialisthudsjukvården klargöras!

För allmänläkaren är det svårt, då var och en hittar relativt få melanom under sitt yrkesliv. Samtidigt har de i dag tillgängliga hudspecialisterna inte tillräcklig kapacitet att hantera den patientvolym som motsvarar behoven för all oro för hudcancer.

DET BEHÖVS NYA GREPP

Således behövs nya grepp för att hantera den ökande inciden- sen av all hudcancer, inklusive de potentiellt livshotande ma- ligna melanomen. På hudkliniken vid Skånes universitets- sjukhus genomfördes nyligen ett SKL-finansierat projekt för effektivare hudcancervård. Patienter kunde söka utan remiss för misstänkta hudförändringar en dag i veckan i både Malmö och Lund. Målet var att ge så många som möjligt chans att blir bedömda och behandlade vid ett och samma tillfälle, för att minska antalet besök.

Enligt rapporten till SKL pekade resultaten mot att en direktmottagning på specialistklinik, i stället för i primär- vården, var ett resurseffektivt sätt att handlägga och behand- la patienter med misstänkt CMM, inte bara för patienterna och primärvården utan också för patologin, som behövde be- döma färre prover. Men projekttiden var för kort för att säkra slutsatser ska kunna dras och mottagningen lades ned efter- som det förestående vårdvalet inom hudsjukvård skapade osä- kerhet kring regler och avtal.

I ett projekt i Västra Götalandsregionen, av Dagens Med- icin belönat med Guldskalpellén 2013, samarbetade 20 vård- centraler och två hudkliniker runt remittering genom mobil teledermatoskopi. Med hjälp av ett dermatoskop monterat på en smartphone och en särskild app snabbades remiss- och di- agnosprocessen upp när vårdcentralens läkare misstänkte att en hudförändring kunde vara cancer. Bilderna skickades till en hudspecialist som gav husläkaren svar med en säkrare diag- nos, inom 24 timmar.

Arbetsättet ledde till att färre patienter högprioriterades och därmed gjordes färre onödiga kirurgiska ingrepp på vård- centralerna. Det ledde också till att patienter med malignt melanom kunde opereras inom två i stället för inom sex veck- or. Projektet avslutades dock och läkarna återgick till pap- persremisser utan dermatoskopbilder.

FOTON FÖRKORTAR VÄNTETIDER

Två lovvärda projekt, således, och som visar väl så bra resultat som gjorts i andra länder tidigare. SBU har i rapporten Tidig upptäckt av symtomgivande cancer gått igenom studier där "vanliga" foton skickats in till hudmottagningen och funnit måttligt starkt vetenskapligt stöd för att det förkortar vänte- tiderna, liksom att det finns vinster att göra med särskilda mottagningar med "snabbspår"⁶.

Värt att notera är en annan färsk publicering, som utvär- derat kunskapsläget och som visade att när patienter skickar in bilder till hudläkare kan det vara av värde medan appar som automatiskt analyserar fotade "prickar" har en så låg sen- sitivitet och specificitet att riskerna överväger fördelarna och det finns exempel på patienter som fått en fördröjd diagnos i stället för tvärtom⁷.

Fler hudläkare och fler dermatopatologer kommer defini- tivt att behövas, men också öppenhet för nytänkande som inte bromsas av att politiska vindar växlar riktning för snabbt!

REFERENSER

1. Dödsorsaker 2010 - Causes of Death 2010. Stockholm: Socialsty- relsen, 2011.
2. Cancer incidence in Sweden 2012. Stockholm: Socialstyrelsen; 2013.
3. Lindelöf B, et al. Rätt kompetens vid diagnostik ger lägre kostna- der Läkartidningen, 2008; 39:2666-2669
4. Paoli J, et al. Results of the 'Euromelanoma Day' screen- ing campaign in Sweden 2008. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2009;23(11):1304-10.
5. Cancerfondsrapporten 2012. Cancerfonden.
6. Rapport: Tidig upptäckt av symtomgivande cancer, SBU, 2013
7. Diagnostic Inaccuracy of Smartphone Applications for Melanoma Detection. Joel A. Wolf, BA; JAMA Dermatol. Published online Janu- ary 16, 2013. doi:10.1001/jamadermatol.2013.2382

MAGNUS BÄCKLUND, ONKOLOG, FOUU-ANSVARIG, DIAGNOSTISKT CENTRUM HUD OCH KAROLINSKA INSTITUTET, STOCKHOLM, MAGNUS.BACKLUND@DIAGNOSTISKTCENTRUM.SE



PETRA KJELLMAN, HUDLÄKARE, DIAGNOSTISKT CENTRUM HUD, STOCKHOLM



ANNE WETTER, HUDLÄKARE, DIAGNOSTISKT CENTRUM HUD, STOCKHOLM



FOTO: ULF SIMONSSON



FÖREBYGG SKELETTKOMPLIKATIONER* HOS PATIENTER MED SOLIDA TUMÖRER¹

Skelettrelaterade händelser

- XGEVA® (denosumab) minskade signifikant risken för att utveckla en första och efterföljande skelettrelaterade händelser, jämfört med zoledronsyra $p < 0,0001^1$

Smärta

- XGEVA® förlängde signifikant mediantiden till en försämrad smärtsituation[#] hos patienter med lindrig eller ingen smärta vid baseline, jämfört med zoledronsyra $p = 0,0002^1$

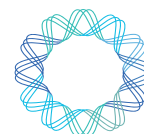
* Definition skelettkomplikationer: skelettrelaterade händelser (SRE) och smärta som kan relateras till skelettmetastaser hos vuxna patienter med solida tumörer.

[#] >4 punkter för värsta smärta - 198 dagar för XGEVA jämfört med 143 dagar för zoledronsyra

XGEVA®
(denosumab)



XGEVA®(denosumab) R_x F. 120 mg injektionsvätska, lösning. ATC kod: M05BX04
INDIKATION: Förebyggande av skelettrelaterade händelser (patologisk fraktur, strålbehandling av skelettet, ryggmärgskompression eller skelettkirurgi) hos vuxna med skelettmetastaser från solida tumörer. **KONTRAINDIKATION:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne, uttalad hypokalcemi som är obehandlad. För fullständig information vid förskrivning och produktresumé se www.fass.se. Datum för översyn av produktresumén; oktober 2013.
▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.



**BIOTECHNOLOGY
BY AMGEN®**

Bröstcancerpatientens tumör innehåller **prognostisk information**

Riskgruppering av bröstcancerpatienter kan förbättras genom att utöver de etablerade markörerna även ta hänsyn till biologisk information från patientens tumör. Bland annat har antalet genetiska avvikelser i en tumör prognostisk betydelse. Det visar medicine doktor **Toshima Parris**, Institutionen för kliniska vetenskaper, Göteborgs universitet i sin avhandling, som är ett viktigt steg på vägen till mer träffsäkra prognoser och skraddarsydda behandlingar för bröstcancerpatienter.

Den mänskliga arvsmassan uppfyller en viktig funktion i kroppen genom att bland annat styra såväl en individs utseende som utveckling av celltyper med bestämda funktioner. Cellerna förstår sin roll i kroppen genom att DNA-molekylerna för vidare den genetiska informationen om vilka jobb som ska utföras till RNA-molekyler som i sin tur kodar för proteiner som utför jobbet.

Varje dag uppstår det små fel i en normal cells arvs massa, genetiska avvikelser som oftast repareras relativt fort. Lyckas inte cellen reparera skadan finns det kontrollsystem för att döda cellen. Denna process är dock inte ofelbar vilket kan leda till ackumulering av genetiska avvikelser och till en förmåga att kringgå celldöd. Cellens nya egenskaper utgör grunden för första steget i cancerutveckling.

Solida tumörer består av en heterogen samling av tumörceller som ofta ackumulerat både gemensamma och cellspecifika genetiska avvikelser som i sin tur kan påverka huruvida en patient svarar på en enskild behandling.

VAL AV BEHANDLINGSMETOD

I dag ligger den relativa femårsöverlevnaden för svenska bröstcancerpatienter runt 90 procent men trots detta kommer på sikt cirka 20 procent av patienterna att få tillbaka sin cancer. En viktig fråga är varför vissa patienter förblir recidivfria långa perioder medan andra utvecklar återfall kort tid efter den primära behandlingen.

Flera prognostiska och behandlingsprediktiva faktorer är i dag kända som om patienten passerat klimakteriet, tumörens hormonkänslighet, tumörstadium (T: tumörstorlek; N: lymfkörtelmetastaser; M: fjärrmetastaser), tumörens differentieringsgrad och eventuellt överuttryck av *HER2*-genen (human epitel-tillväxtfaktor-receptor typ 2) i tumören. Dessa faktorer påverkar risken för återfall och val av behandlingsmetod.

Dock har dessa faktorer visat sig vara otillräckliga för att fullt ut karakterisera patienterna i riskgrupper och veta vilka som kommer att svara på behandling eller inte. Utökad information kan fås från tumörens biologiska egenskaper, som i sin tur kan leda till ökad förstå-

else för sjukdomsförloppen och utvecklingen av nya behandlingsmetoder.

En viktig punkt lyftes upp vid det trettonde konsensusmötet i St. Gallen, där rekommendationen om att primärtumörens bröstcancersubtyp, i synnerhet den luminala subtypen, bör bestämmas inför val av kemoterapi. Detta görs approximativt i dag med kvalitetssäkrad immunhistokemi. Dock har alltmer evidens kommit fram för att molekyllär subtypning förmodligen leder längre, vilket i dag inte utförs rutinmässigt i Sverige¹. Dessutom har specifika genetiska avvikelser inom brösttumörer också visat sig påverka kliniskt utfall².

I skenet av ovanstående kan man förmoda att genetisk karaktärisering av patientens tumör framöver kommer att ta en allt större plats inför ställningstagande till den primära behandlingen än vad den gör i dag.

STORT BEHOV AV NYA MARKÖRER

Adjuvant terapi för bröstcancer har gradvis ändrats de senaste 20 åren. Det finns dock fortfarande ett stort behov av nya markörer för att ännu bättre kunna för-

utsäga tumörens prognos och behandlingssvar av olika sorts terapi. Åtminstone tre aspekter av de nuvarande behandlingsalternativen för bröstcancerpatienter kan förbättras: 1. riskgruppering av patienterna för adjuvant behandling, 2. behov av fler målriktade behandlingar som aktivt kan minska tumörspridning utan att påverka normalvävnaden runt omkring tumören, som behandling av *HER2*-positiv bröstcancer med trastuzumab och 3. individualiserade behandlingsformer som kan välja verkningsfull medicin för rätt patient, vid rätt tidpunkt och i rätt dos.

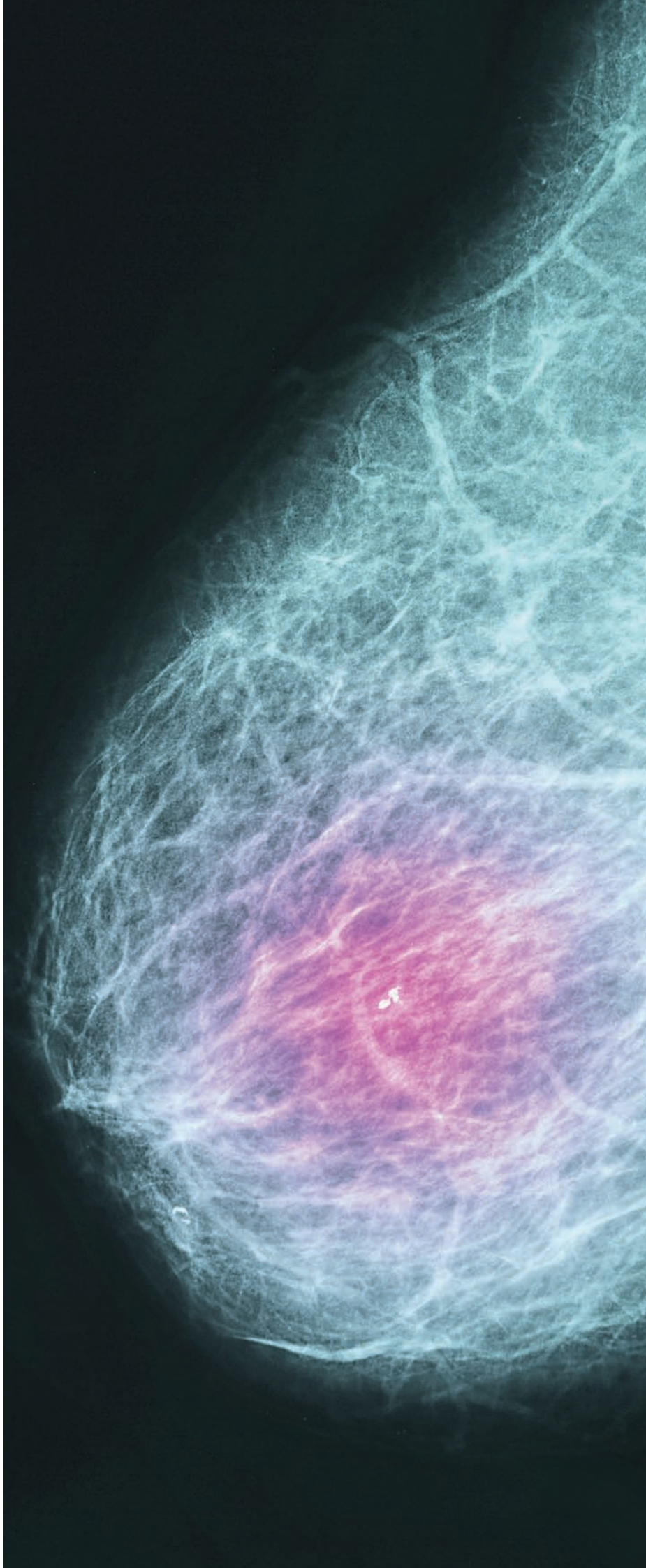
Denna studie var ett multidisciplinärt samarbete vid Sahlgrenska Cancer Center mellan molekyllärgenetikern Khalil Helous grupp, onkolog Per Karlsson och patolog Anikó Kovács, Sahlgrenska universitetssjukhuset. Målsättningen med avhandlingen, som baseras på fem delarbeten, var att identifiera nya prognostiska biomarkörer för bröstcancer som bättre kan klassificera patienterna i olika riskgrupper.

Samtliga arbeten utfördes vid Sahlgrenska akademien vid Göteborgs universitet och Sahlgrenska universitetssjukhuset. Informationen om patienten och tumören erhöles från Regionalt Cancercentrum Västs cancerregister, Socialstyrelsens dödsregister, patologutlåtande och patientjournaler i enlighet med den regionala etikprövningsnämnden i Göteborgs bestämmelser.

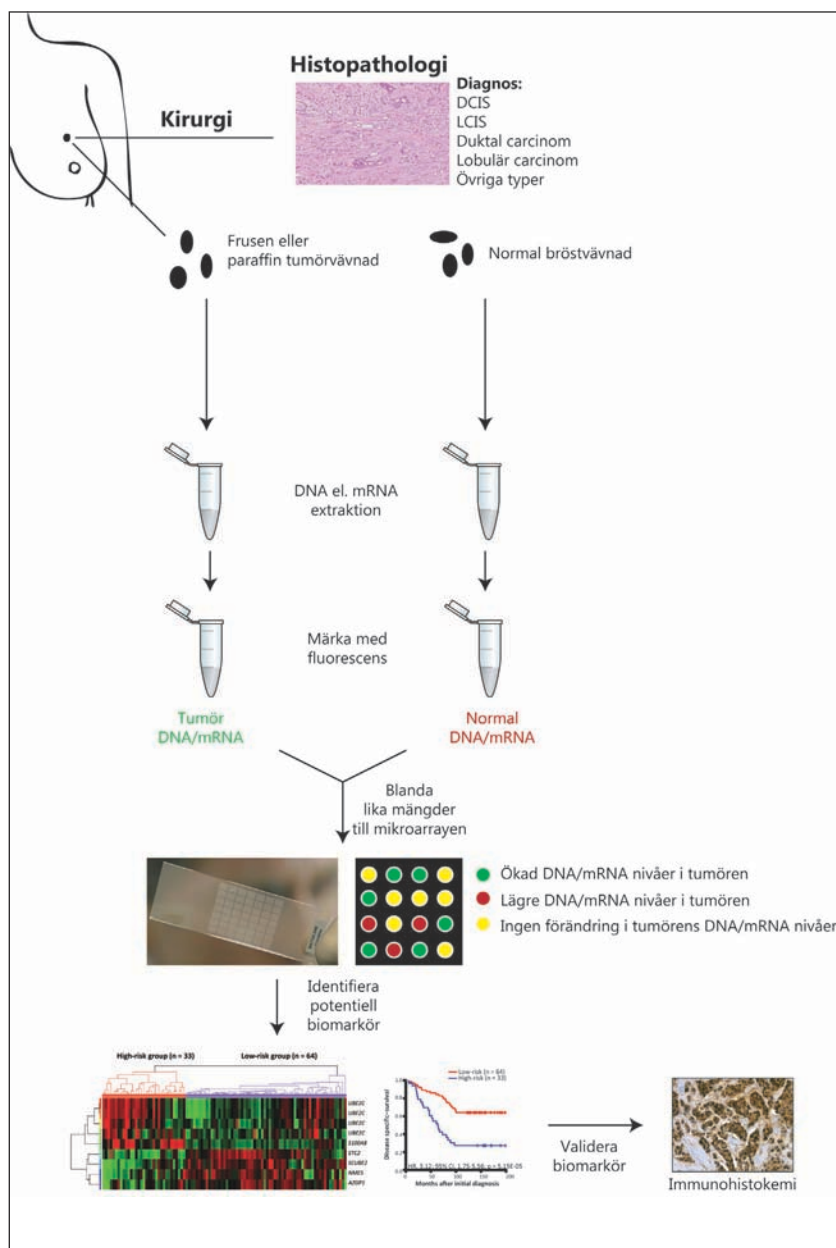
DELARBETE I: NODSTATUS

Nodstatus är en av de viktigaste prognostiska markörerna för bröstcancer, i synnerhet då statusen delas upp enligt antal lymfkörtlar där metastas påvisats (0 positiva körtlar, nodnegativ; 1-3 positiva körtlar och 4 eller fler positiva körtlar, nodpositiv). Det har visats att prognosen påverkas negativt ju fler positiva lymfkörtlar med påvisad spridning av primärtumören³.

Materialet i det första delarbetet bestod av frusna primärtumörer från 97



SCHEMA FÖR IDENTIFIERING AV PROGNOTISKA BIOMARKÖRER



Figur 1. Schematisk bild som visar hur nya prognostiska biomarkörer identifieras genom att studera en enskild tumörs biologiska och patologiska egenskaper tillsammans med patientens kliniska egenskaper.

bröstcancerpatienter (kohort I), uppdelat enligt nodstatus (nodnegativ och nodpositiv) och bröstcancerrelaterad död (korttidsöverlevare, mindre än åtta år från diagnosen; långtidsöverlevare, mer än åtta år från diagnosen).

DNA- och RNA-prover extraherades från samtliga tumörer och analyserades med mikroarrayteknik. Med denna teknik kan man relativt snabbt undersöka alla kända mänskliga gener (cirka

25 000) i ett enda experiment. DNA-mikroarray användes för att kunna identifiera genetiska avvikelser i varje tumör medan genaktivitet kunde analyseras med hjälp av RNA-mikroarray.

Genom att kombinera resultaten från båda mikroarrayanalyserna kunde vi identifiera potentiella cancerrelaterade gener som kan ha prognostisk betydelse (figur 1). Vi upptäckte att bröstcancerpatienter som löper högre risk för åter-

fall eller cancerrelaterad död har haft tumörer med ett stort antal genetiska avvikelser, dubbelt så många som patienter med mindre elakartade tumörer (figur 2). De hade även specifika avvikelser på kromosomer 3, 18 och 20 och förändrat genuttryck för 13 gener i mer aggressiva tumörer (överuttryck av *CBX2*-, *UBE2C*- och *S100A8*-generna och underuttryck av *AZGP1*-, *DNALI1*-, *LOC389033*-, *NME5*-, *PIP*-, *SCUBE2*-, *SERPINA11*-, *STC2*-, *STK32B*- och *SUSD3*-generna).

Det var första gången dessa 13 gener associerades med kliniskt utfall för bröstcancerpatienter. De fyra resterande delarbeten baserades på resultaten från det första delarbetet.

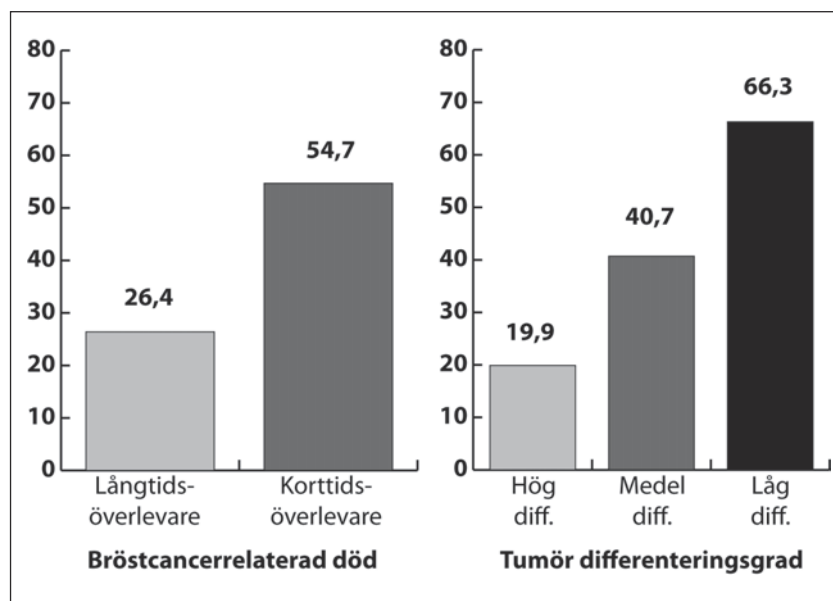
DELARBETE II: VALIDERING

I det andra delarbetet validerade vi våra fynd från det första arbetet i ett större utomstående material från bröstcancerpatienter. Eftersom forskare är skyldiga att dela med sig sina publicerade forskningsresultat kunde vi enkelt hitta RNA-mikroarrayresultat från 1 141 bröstcancerprover (kohort II). Endast 10 av de 13 generna kunde hittas i kohort II på grund av att mikroarrayerna (kohort I och II) tillverkades av olika återförsäljare. Trots detta kunde vi visa att genuttrycket för 6 av de 10 generna överensstämde mellan de båda kohorterna och att denna förändring av genuttryck återigen påverkade kliniskt utfall för patienterna (sjukdomsfri överlevnad, DFS; fjärrmetastasfri överlevnad, DMFS; och total överlevnad, OS; men inte recidivfri överlevnad, RFS) (figur 3)⁴.

För att bättre förstå cancerutveckling är det viktigt att undersöka om en förändring av genuttrycket (på RNA-nivå) har förts vidare till cellens verksamma byggstenar (proteiner). Det finns tyvärr få metoder som kan undersöka protei- nuttryck för de cirka en miljon kända proteinerna i ett och samma experiment. Däremot finns det bra metoder för att analysera RNA-molekyler.

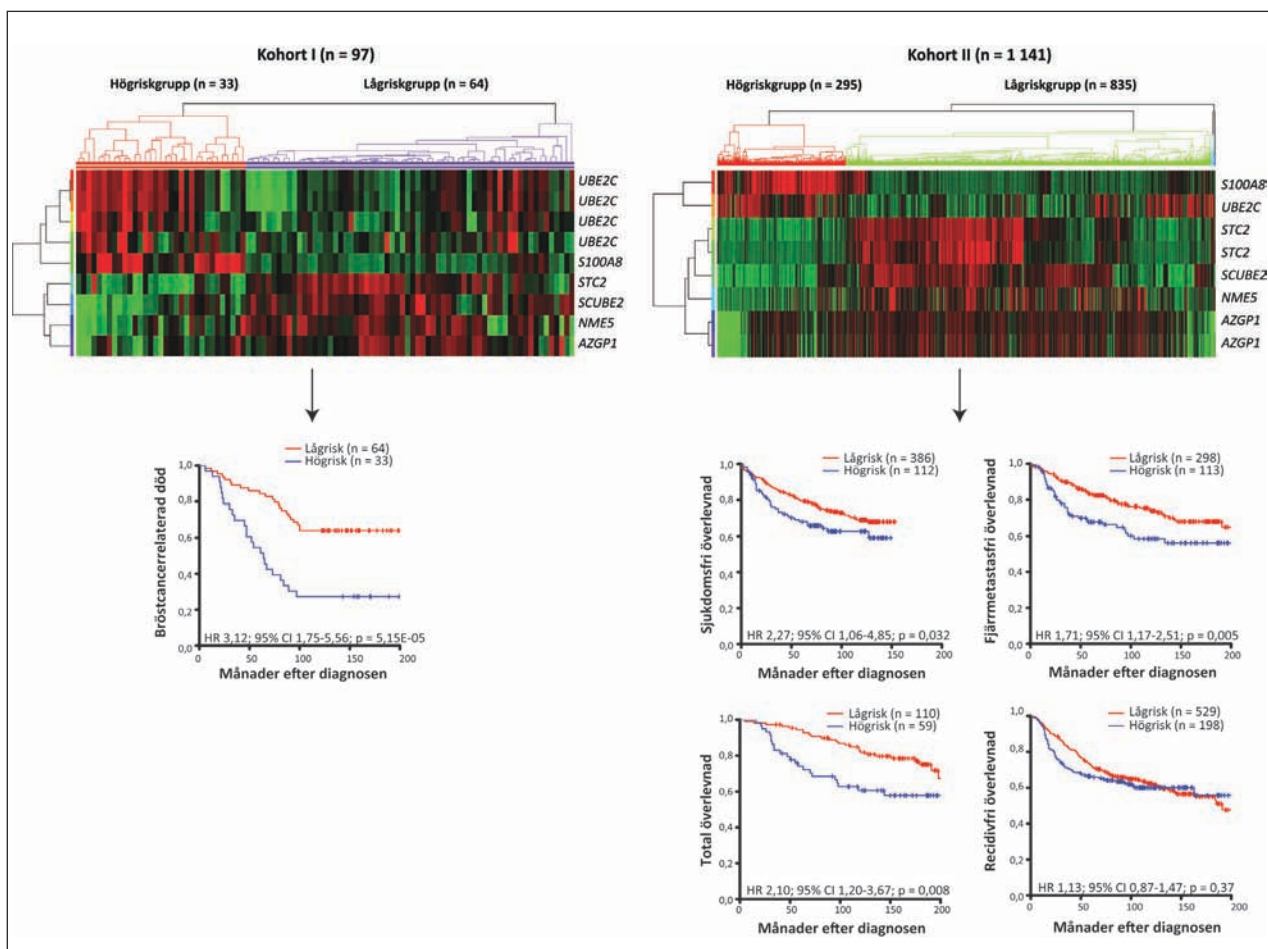
Trots att mängden RNA-molekyler inte alltid ger upphov till samma mängd proteinmolekyler i samma cell kan vi ändå få en bild av vad som sker i en cell eller vävnad. På detta sätt kan vi begränsa de cirka 25 000 mänskliga generna som kan ha betydelse för bröstcancer. Att validera ett tiotal gener på pro-

MEDELANTAL GENETISKA AVVIKELSER



Figur 2. Mer elakartade brösttumörer är genetiskt instabila och innehåller många fler genetiska avvikelser än mindre elakartade tumörer.

RISKGRUPPERING GENOM GENUUTTRYCK



Figur 3. Riskgruppering enligt genuttrycket för AZGP1-, NME5-, S100A8-, SCUBE2-, STC2- och UBE2C-generna. Förändringen av genuttrycket påverkar kliniskt utfall för patienterna (sjukdomsfri överlevnad, DFS; fjärrmetastasfri överlevnad, DMFS; och total överlevnad, OS; men inte recidivfri överlevnad, RFS).

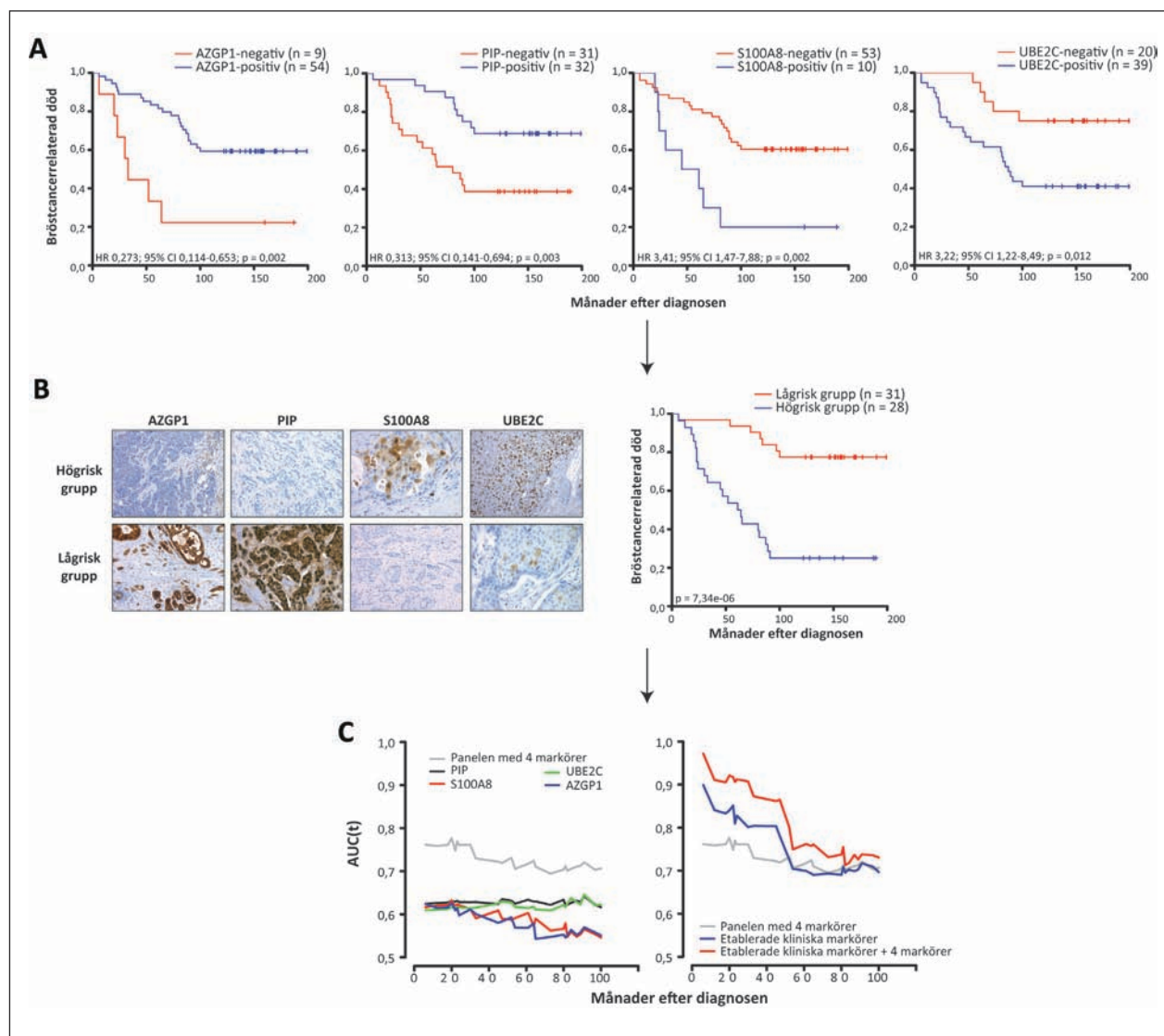
teinnivå är i dagsläget mer hanterlig än 25 000 gener.

I denna del av studien validerades proteinuttrycket för de 13 kandidatgenerna i fysiska tumorsnitt från kohort I.

Vi upptäckte att bara 3 av de 13 generna hade samma uttryck på RNA- och proteinnivå.

Viktigast av allt var att vi bättre kunde förutse högriskpatienter genom att kombinera information från 4 av de 13 proteinerna (AZGP1, PIP, S100A8, UBE2C) tillsammans med etablerade kliniska parametrar (patientålder vid diagnosen, tumör differentieringsgrad, antal positiva lymfkörtlar, tumörstorlek, tumörens hormonkänslighet samt HER2-status) än när man endast använde de kliniska parametrarna (figur 4).

RISKGRUPPERING GENOM PROTEINUTTRYCK



Figur 4. Riskgruppering enligt proteinuttrycket för AZGP1, PIP, S100A8 och UBE2C-proteinerna. Högriskpatienter kunde bättre förutses genom att kombinera proteinuttrycket för dessa fyra proteiner tillsammans med etablerade kliniska parametrar (patientålder vid diagnosen, tumördifferentieringsgrad, antal positiva lymfkörtlar, tumörstorlek, tumörens hormonkänslighet och HER2-status)

DELARBETE III: ANDRA CANCERFORMER

I det tredje arbetet undersökte vi om våra fynd i bröstcancer också kunde vara av betydelse i andra cancerformer. Här undersökte vi 16 bröstcancerrelaterade gener (*AZGP1*, *BTG2*, *CBX2*, *CNTNAP2*, *DNAL11*, *LOC389033*, *NME5*, *PIP*, *S100A8*, *SCUBE2*, *SERPINA11*, *STC2*, *STK32B*, *SUSD3*, *UBE2C*, och *WHSC1L1*) i munhålecancer, en cancerform som har biologiska likheter med bröstcancer trots att bröstcancer är en hormonberoende cancertyp medan munhålecancer är en icke hormonberoende cancertyp.

Dessutom har munhålecancer ganska dålig femårsöverlevnad (50–60 procent) och skulle därför gynnas av identifiering av nya prognostiska markörer. I denna studie analyserade vi proteinnivåer för de 16 markörerna i tumorsnitt från 43 patienter med munhålecancer. Vi visade att proteinuttrycket för de 16 markörerna stämde ganska väl mellan bröstcancer och munhålcancer (bara fem proteiner uttrycktes på olika sätt i de två cancerformerna).

Detta tyder på att bröstcancer och munhålecancer är ganska lika trots att de härstammar från två olika delar av kroppen. Dessutom kunde vi se att två

proteiner (*CNTNAP2*, *S100A8*) var kopplade till munhålecancerrelaterad död medan tre andra proteiner (*CBX2*, *SCUBE2*, *STK32B*) var starkt kopplade med etablerade kliniska parametrar⁵.

DELARBETE IV: KROMOSOM 8

I det fjärde arbetet undersökte vi en av de mest förekommande genetiska avvikelserna i bröstcancer, det vill säga avvikelsen på kromosom 8, närmare bestämt det genetiska området 8p11-p12 som är förändrad i 15–25 procent av bröstcancerfall. Tidigare studier har visat att brösttumörer som innehåller denna genetiska avvikelse har höga Ki67-

nivåer, låg differentieringsgrad och påverkar prognosen negativt⁶. Möjligheten till en målriktad behandling kunde utvecklas för denna genetiska avvikelse om den eller de ansvariga generna som ger upphov till denna elakartade typen av bröstcancer hittas.

Genom att undersöka 229 primärtumörer med både DNA- och RNA-mikroarray kunde vi identifiera denna genetiska avvikelse i 83 av 229 tumörer, varav 47 var amplifierade. Ytterligare analyser av tumörerna med amplifiering visade att *WHSC1L1*-genen är den starkaste kandidaten för denna avvikelse. I normala celler fungerar *WHSC1L1*-genen som ett enzym (en proteinmetyltransferas) som påverkar celldelning.

Eftersom vi har visat att ökad mängd DNA för *WHSC1L1*-genen gett upphov till ökad mängd RNA och protein, tror vi att detta kan förklara varför brösttumörer som innehåller denna genetiska avvikelse växer snabbare än tumörer som saknar avvikelsen. Dessutom kan genen vara behandlingsbar med hämmare för proteinmetyltransferaser men detta måste således undersökas ytterligare⁷.

DELARBETE V: SPECIFICERING

Cancerrelaterade gener aktiveras ofta på flera olika sätt: genetiska avvikelser (förändringar i DNA-sekvensen), epigenetiska modifieringar (till exempel DNA-metylering som är en kemisk modifiering av DNA som ändrar genaktivitet utan att ändra DNA-sekvensen) och så vidare. I det sista delarbetet karakteriserades avvikelsen på kromosom 8p11-p12 närmare med DNA-metyleringsarrayer (11 tumörer med 8p11-p12-amplifiering och 11 tumörer som saknade amplifiering).

Vi visade att flera andra kromosomregioner var amplifierade tillsammans med kromosom 8p11-p12, till exempel *MYC* på kromosom 8q24 (53 procent), *CCND1* på kromosom 11q13 (20 procent) och *HER2*-genen på kromosom 17q12 (18 procent). Amplifiering av *MYC*, *CCND1* och *HER2* förekommer i 15–20 procent av alla bröstcancerfall. Den höga incidensen av *MYC*-amplifiering är ovanlig. Analysen av DNA-metylering visade att nio gener (*IMPAD1*, *NDRG1*, *PLEKHF2*, *RRM2B*, *SQLE*, *TAF2*, *TATDN1*, *TRPS1*, *VPS13B*) be-

lägna runt *MYC*-genen på kromosom 8q24 var aktiverade via två olika cellulära mekanismer, amplifiering (DNA-avvikelse) och hypometylering (kemisk modifiering av DNA) som tillsammans resulterade i en överproduktion av generna⁸.

SAMMANFATTNING

Genom att analysera brösttumörer från olika kliniskt relevanta patientgrupper och med olika analysmetoder har vi kunnat göra flera viktiga upptäckter: 1. antalet genetiska avvikelser som en tumör innehåller har prognostisk betydelse; 2. riskgrupperingen av patienterna kan förbättras genom att kombinera information från etablerade prognostiska markörer med uppgifterna om proteinuttryck för fyra proteiner (AZGP1, PIP, S100A8 och UBE2C); 3. bröstcancerrelaterade gener kan vara av prognostiskt värde för andra cancertyper, som munhålecancer som inte är en hormonberoende cancerform; 4. målriktade behandlingar för tumörer med den genetiska avvikelsen runt kromosom 8p11-p12 kan vara möjliga genom att använda *WHS-*



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-market 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





Forskargruppen Sahlgrenska Breast Cancer Group: (bakre raden) onkolog Per Karlsson, molekylärgenetiker Khalil Helou och patolog Anikó Kovács. Framför dem står molekylärbioolog Toshima Parris.

CIL1-genen som måltavla; 5. flera olika cellulära mekanismer, som genetiska avvikelser och epigenetiska modifieringar, påverkar generna runt kromosom 8p11-p12 och runt *MYC*-genen på kromosom 8q24.

Det är vår förhoppning att forskningsresultaten på sikt kommer att leda fram till en kombinationsbehandling som är mer individanpassad än dagens läkemedel vid behandling av bröstcancer.

REFERENSER

1. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thurlimann B, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Annals of oncology* : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2013;24:2206-23.

2. Parris TZ, Danielsson A, Nemes S, Kovacs A, Delle U, Fallenius G, et al. Clinical implications of gene dosage and gene expression patterns in diploid breast carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2010;16:3860-74.

3. Sivridis E, Giatromanolaki A, Galazios G, Koukourakis MI. Node-related factors and survival in node-positive breast carcinomas. *Breast (Edinburgh, Scotland).* 2006;15:382-9.

4. Parris TZ, Kovacs A, Aziz L, Hajizadeh S, Nemes S, Semaan M, et al. Additive effect of the AZGP1, PIP, S100A8 and UBE2C molecular biomarkers improves outcome prediction in breast carcinoma. *Int J Cancer.* 2014;134:1617-29.

5. Parris T.Z. AL, Kovács A., Hajizadeh S., Nemes S., Semaan M., Karlsson P., Helou K. Clinical relevance of breast cancer-related genes as potential biomarkers for oral squamous cell carcinoma. 2014.

6. Gelsi-Boyer V, Orsetti B, Cervera N, Finetti P, Sircoulomb F, Rouge C, et al. Comprehensive profiling of 8p11-12 amplification in breast cancer. *Mol Cancer Res.* 2005;3:655-67.

7. Parris T.Z. KA, Hajizadeh S., Nemes S., Semaan M., Karlsson P., Helou K. Functional Significance of WHSC1L1 Gene Amplification and/or Over-expression in Breast Carcinoma. 2014.

8. Parris T.Z. KA, Hajizadeh S., Nemes S., Semaan M., Levin M., Karlsson P., Helou K. Frequent MYC co-amplification and DNA hypomethylation of multiple genes on 8q in 8p11-p12 amplified breast carcinomas. *Oncogenesis.* 2014.

TOSHIMA Z. PARRIS, MOLEKYLÄRBIOLOG, SAHLGRENKA AKADEMIN, GÖTEBORGS UNIVERSITET, TOSHIMA.PARRIS@ONCOLOGY.GU.SE

Home time

- ▶ 7 dygns hållbarhet i rumstemperatur¹
- ▶ Unik lågviktsdos 12 ME (120 µg)
- ▶ Fördelaktig prissättning

Med Nivestim™, ett dagligt G-CSF (filgrastim) godkänt av EMA och med samma indikationer^{2,3} som Neupogen®, kan du fortsätta behandla cancer och minska risken för neutropeni.

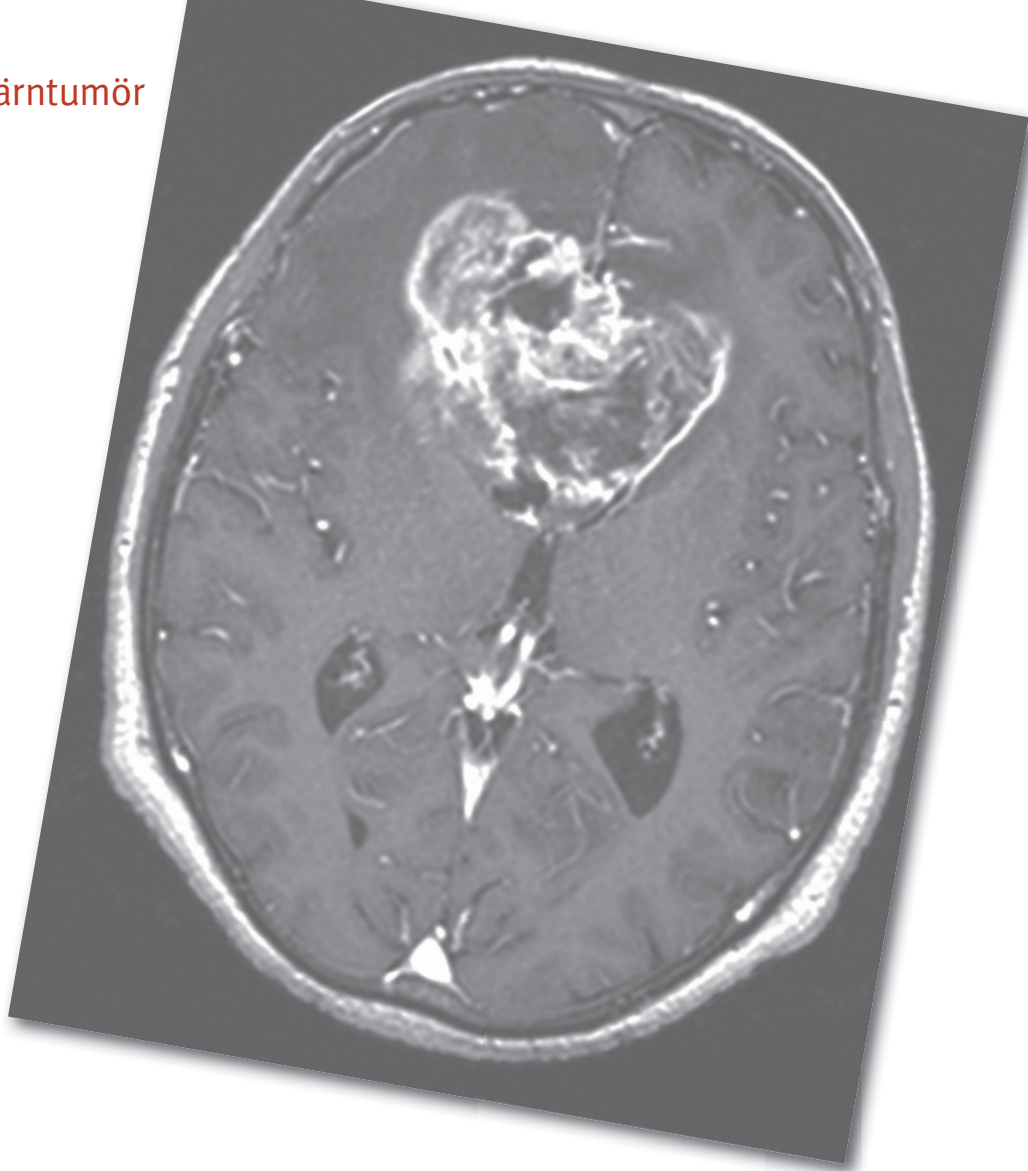


nivestim
filgrastim

G-CSF för både sjukhus och hemma

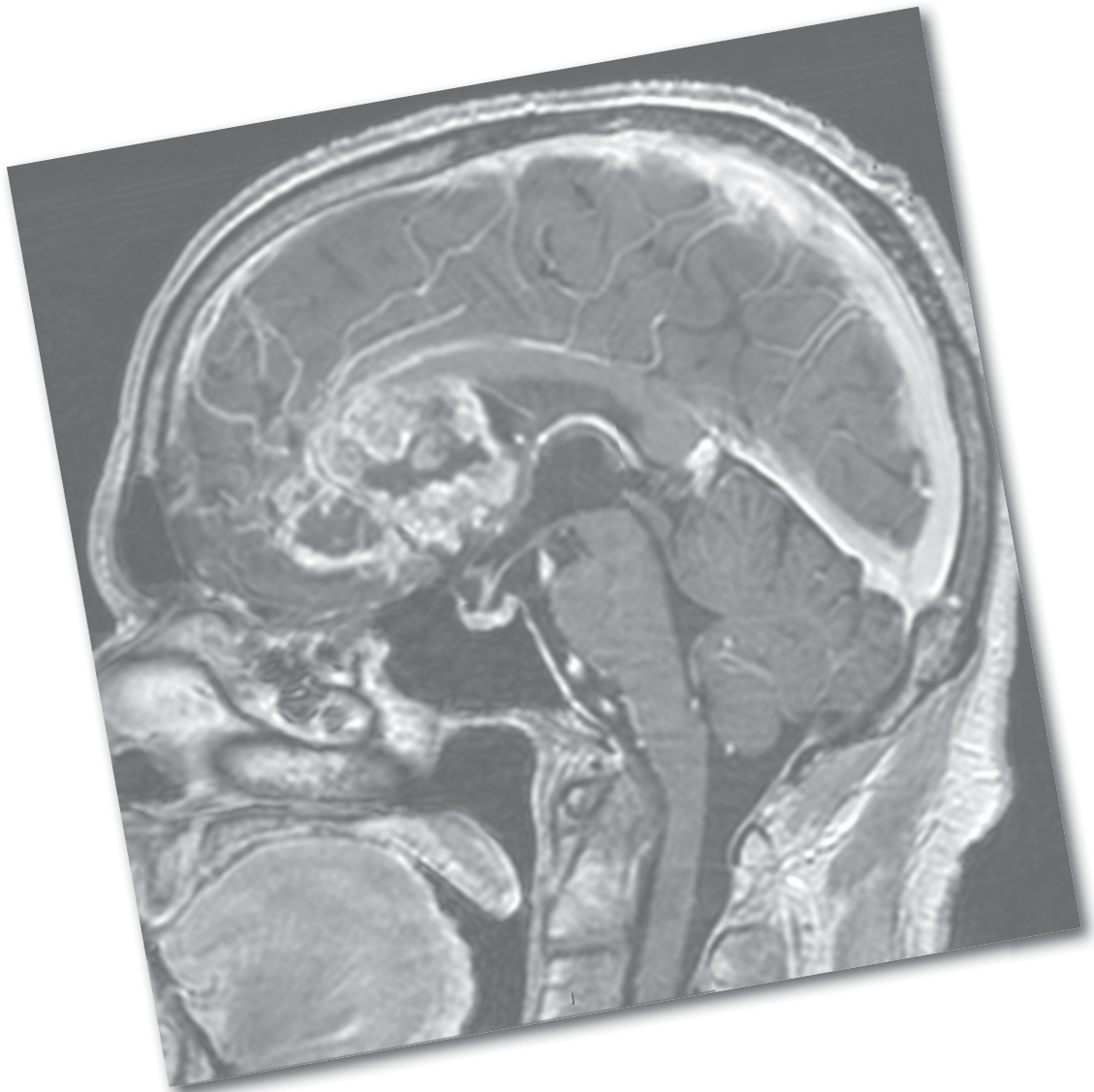
Indikationer: För att reducera durationen av neutropeni och incidensen av febril neutropeni hos patienter som behandlats med etablerad cytotoxisk kemoterapi för malignitet (gäller ej vid kronisk myeloid leukemi och myelodysplastiska syndrom) och för att reducera durationen av neutropeni hos patienter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

peni (ANC färre än eller lika med $1,0 \times 10^9/l$) hos patienter med avancerad HIV-infektion för att reducera risken för bakteriella infektioner då annan behandling av neutropeni är olämplig. ATC-kod L03AA02. Injektions/infusionsvätska/lösning. **Förpackningar:** Färdigfylld spruta 12ME/0,2 ml, 30ME/0,5 ml och 48ME/0,5 ml, 5 st. blister. **R, F:** SPC uppdaterad 2010/06. För mer information se www.ema.europa.eu och www.fass.se. **Referenser:** 1. Under en enstaka period kan Nivestim förvaras i rumstemperatur upptill 7 dygn (EMA/H/C/001142/IB/0003) 2. Nivestim (filgrastim) SmPC Juni, 2010. 3. Waller G et al. Onkologie 2010; 33(10):504-11. Neupogen® är ett registrerat varumärke som tillhör Amgen Ltd. Nivestim (logo) är ett varumärke som tillhör Hospira Inc. För ytterligare information och priser se: www.fass.se respektive www.tlv.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 diagnostiken.

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.

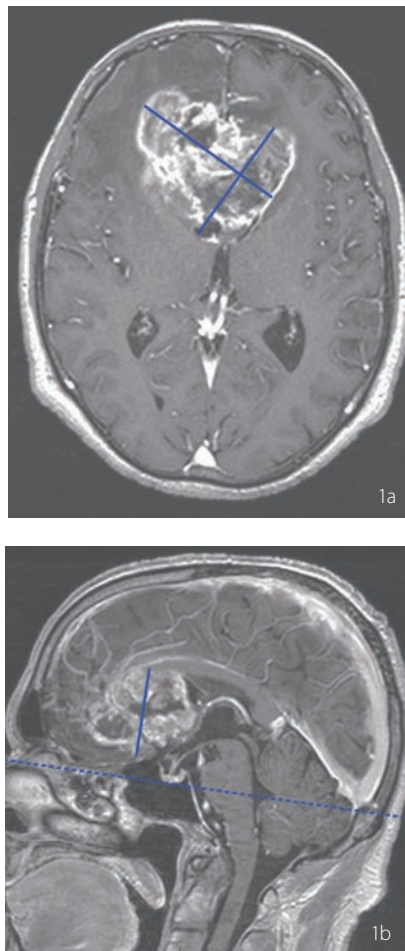
Anaplastiskt astrocytom (WHO grad III) har varierande grad av kontrastuppladdning medan diffust astrocytom (WHO grad II) sällan uppvisar kontrastuppladdning. Oligodendrogliom

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.

TVÄRSNITTSDIAMETRAR 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 tvärsnittsdiаметer 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 diametrarna 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.

Macdonaldkriterierna 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 diametrar 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 Macdonaldkriterierna.

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

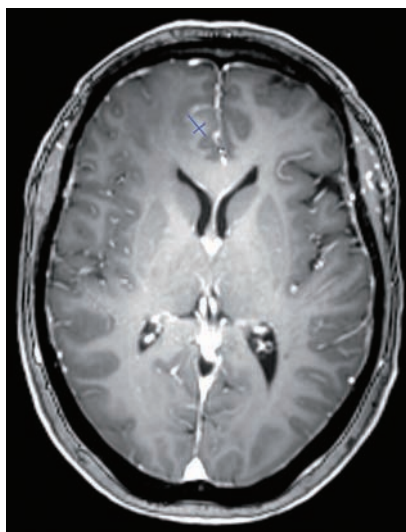
RANO-kriterierna tar hänsyn till både kontrastuppladdande och icke-kontrastuppladdande tumörkomponenter. Kontrastuppladdande tumörkomponent mäts på T1-viktad kontrastmedelsförstärkt bild på samma sätt som beskrivits ovan för Macdonaldkriterierna (figur 2a). Dessutom mäts icke-kontrastuppladdande tumör 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).

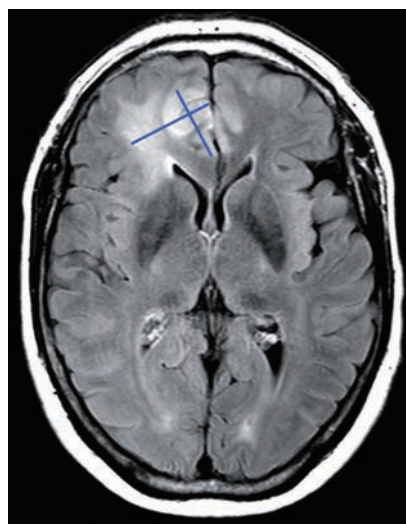
Man har till skillnad från Macdonaldkriterierna också definierat "mätbara lesioner" som välavgränsade och med minst två vinkelräta diametrar uppgående till 10 millimeter vid 5 millimeters snitt-tjocklek och synliga på två eller flera sådana snitt. Lesioner runt en cysta eller resektionskavititet ska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

Eftersom reaktiv kontrastuppladdning ofta tillkommer i kanten av en postoperativ resektionskavititet 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-

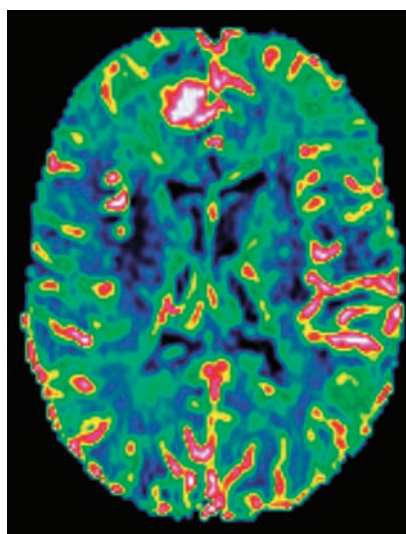
MÄTNING AV EN TUMÖR MED OLIKA STORLEK PÅ KONTRASTUPPLADDANDE OCH ICKE-KONTRASTUPPLADDANDE DEL



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



a. T1-viktad MR-bild efter intravenös kontrastmedelsinjektion visar den lilla uppladdande komponentens största tvärsnitt, där längd och bredd mäts.



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 tumör², 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 partiell respons är diameterprodukten redu-

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)

cerad 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 behandling³. 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, Heimbberger 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.



Karolinska Hematology Seminar XII

4 - 5 september 2014, Rånäs slott, Rimbo

Hematologiskt Centrum vid Karolinska Universitetssjukhuset arrangerar, i samarbete med Roche AB, ett tvådagars vetenskapligt hematologiseminarium.

Karolinska Hematology Seminar vänder sig till kliniskt verksamma läkare med inriktning hematologi /onkologi. Seminariet erbjuder State of the Art föreläsningar av internationellt ledande experter på utvalda hematologiska områden. Efter varje föreläsning ges tid för fördjupade diskussioner och erfarenhetsutbyten mellan deltagare och föreläsare.

Ämnen och föreläsare i år är: Multipelt myelom (Philippe Moreau, Frankrike), CNS-lymfom (Agnieszka Korfel, Tyskland), KML (Giuseppe Saglio, Italien), Allogen stamcellstransplantation (Anna Sureda, Spanien), HIV-relaterade hematologiska maligniteter (Silvia Montoto, England) och primär immunologisk trombocytopeni – (Nichola Cooper, England).

Seminariet äger rum i internatform och platsen är **Rånäs slott** utanför Rimbo. Kostnaden för att delta är 2200 kr, varav 800 kr avser seminarieavgift och 1400 kr avser 50% av kost och logi. **Sista anmälningssdag är 23 maj.**

Detaljerat program och anmälningssblanketter skickas per post till din arbetsplats. Du kan också rekvirera anmälningssblankett från maria.andersson@roche.com.

Magnus Björkholm
magnus.bjorkholm@karolinska.se

Immuno Oncology Seminar

Terapiinriktad utbildning

Kurs i tumörimmunologi, 9-10 oktober 2014
Hotell i centrala Stockholm

Välkommen att delta i utbildning inom tumörimmunologi!

Torsdag 9 oktober

- 09:30-10:00 Registrering och kaffe
- 10:00-10:15 Välkommen & information, Rolf Kiessling & Andreas Lundqvist Karolinska Institutet, Ulrika Brunell-Abrahamsson, Bristol-Myers Squibb, seminarieledare.
- 10:15-12:00 Immunologi - introduktion, Klas Kärre, Karolinska Institutet och ordförande i Cancerfondens forskningsnämnd.
- 12:00-13:00 LUNCH
- 13:00-14:00 forts Immunologi – introduktion
- 14:00-14:15 Bensträckare
- 14:15-15:15 Tumörimmunologi - introduktion, Rolf Kiessling
- 15:15-15:45 KAFFE
- 15:45-16:45 Cancervacciner, Andreas Lundqvist
- 16:45-17:00 Bensträckare

Fredag 10 oktober

- 09:00-10:00 Adoptiv cellterapi, Per Marits, Karolinska Institutet
- 10:00-10:15 KAFFE
- 10:15-12:00 Klinisk immunterapi, Johan Hansson, Karolinska Sjukhuset
- 12:00-13:00 LUNCH
- 13:00-14.30 Gruppdiskussioner & examination, Andreas Lundqvist, Rolf Kiessling.

Avgift

Seminarieavgiften är 500 kr. Avgift för resa, kost och logi är 2200 kr varav 50 % av kostnaden betalas av Bristol-Myers Squibb. Resor bokas av Bristol-Myers Squibb.

Sista anmälningsdag 2014-09-26

Frågor och anmälningsförfarande

Frågor besvaras av Ulrika Brunell- Abrahamsson 08-585 07 318, ulrika.brunellabrahamsson@bms.com
Anmälan sker genom att skicka epost till ovanstående adress.

Kursintyg

Ja, deltagarbevis delas ut vid seminariets slut.

Utbildningen sker i samarbete mellan Karolinska Institutet och Bristol-Myers Squibb.



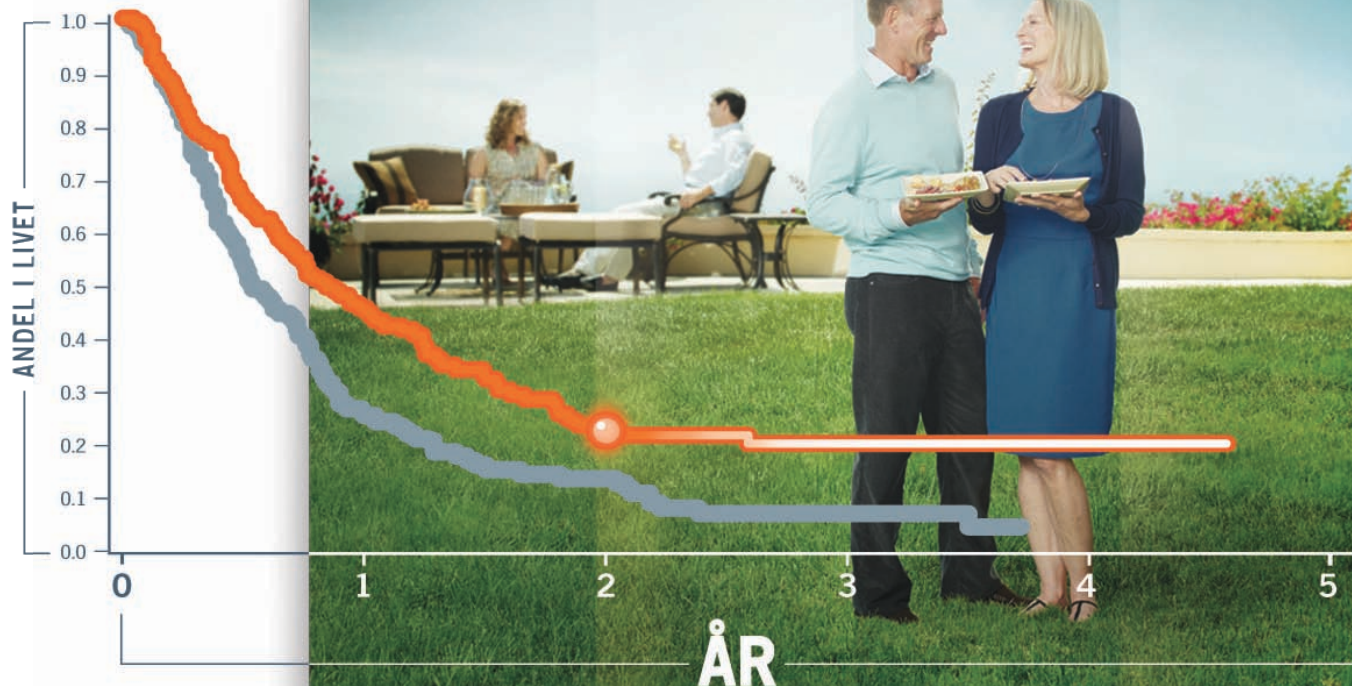
**Karolinska
Institutet**



Bristol-Myers Squibb Company

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 specialistläkare 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: 18 december 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

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.