

Onkologi i sverige •

den oberoende
tidningen för
svensk cancervård

**Riktlinjerna
kommer
närmare
golvet**

**ASCO 2006
Atlanta
– ett urval
referat**

**Ortopedisk
behandling vid
symptomgivande
metastaser
i skelettet**

**STOCKHOLMS SJUKHEM
– pionjär inom palliativ vård**



Hoppas ni fått njuta av den sköna sommaren

Det händer mycket inom cancerområdet just nu. Inte minst arbetet med de nationella riktlinjerna för cancervården, som under slutet av våren har gått in i ett skede av diskussioner ute i regionerna om konsekvenserna av de prioriteringar som tagits fram. I det här numret kan du läsa om hur det arbetet genomförts och en del av de frågor det gett upphov till. I början av 2007 skall riktlinjerna slutligen publiceras.

Du hittar också ett fullmatat avsnitt med de intressantaste nyheterna från årets upplaga av American Society of Clinical Oncology, ASCO, som gick i Atlanta i juni. Ett par av dessa texter är lätta bearbetningar av artiklar ur Novartis Oncology's "Rapport från ASCO 2006", som vi fått rätt att publicera. Vi tackar för det.

Jag vill också slå ett slag för en artikel om ortopedisk behandling vid symptomgivande metastaser i skelettet, skriven av Pelle Gustafson vid ortopedkliniken på Universitetssjukhuset i Lund, som jag tror kan vara både nyttig och intressant.

När denna tidning når dig är det bara ett par veckor kvar till valet och beroende på utgången kan framtiden komma att se lite olika ut både lokalt, regionalt och nationellt. Om det blir några konsekvenser för cancervården skall vi försöka belysa detta i något framtida nummer.

Trevlig läsning!

Patrik Gustavsson
Ansvarig utgivare

redaktionsråd



Bo Lennernäs
Överläkare, Docent
Jubileumskliniken
Sahlgrenska
Universitetssjukhuset



Anna Åleskog
Specialistläkare Hematologi,
Medicine Doktor
Hematologikliniken
Akademiska Sjukhuset



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



Pär Stattin
Överläkare, Docent
Urologiska kliniken
Norrlands Universitetssjukhus



Elisabeth Lidbrink
Överläkare,
Medicine Doktor
Radiumhemmet
Karolinska Universitets-
sjukhuset



Sverre Sörensson
Överläkare, Docent
Lungmedicinska kliniken
Universitetssjukhuset
Linköping



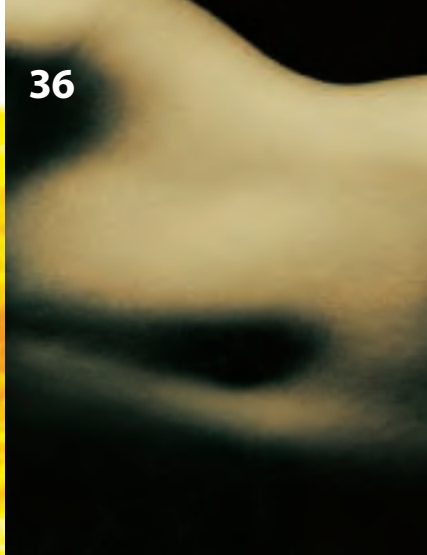
Mef Nilbert
Professor
Onkologiska kliniken
Universitetssjukhuset
i Lund

Ansvarig utgivare: Patrik Gustavsson
Vd: Niclas Ahlberg
Grafisk form: Förnuft & Känsla AB
Redigering: Lars Ringberg
Tryck/Repro: Ålandstryckeriet,
Mariehamn
Papper inlaga: Novatech satin (silk) 100 g
Papper omslag: Novatech satin (silk) 200 g.
Annonspolicy: Förutom begärda placeringar
placeras annonserna slumpvis
utan koppling till redaktionellt
innehåll.

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.
Tyra Lundgrens väg 6, 134 40 Gustavsberg,
Telefon 08-570 10 520
e-mail ois@pharma-industry.se
Citera oss gärna, men ange källan – Onkologi i Sverige.
Innehållet i artiklarna överensstämmer inte nödvändigt-
vis med redaktionens åsikter.
ISSN1653-1582© Pharma Industry Publishing AB 2005



78



36



50



18



68



46

Riktlinjer

Riktlinjerna kommer
närmare golvet
Birgitta Clarin

12

Lungcancer

Nya behandlingsalternativ
för malignt mesoteliom
Anders Vikström

18

ASCO 2006 Atlanta

Olympiska spelen
i onkologi
Pia Dellson

26

Bröstcancer

Elisabet Lidbrink

28

Lungcancer

Christer Sederholm

32

Urologisk cancer

Anders Ask

36

ASCO 2006 Atlanta

Gastrointestinal cancer
Anders Johnsson

38

Psykosocial onkologi
Pia Dellson

42

Huvud-hals cancer
Eva Brun

46

Kliniken i fokus

Stockholms Sjukhem
– pionjär inom
palliativ vård
Jan-Olof Smedberg

50

Omvårdnad

Koordinatorsjuksköterskans
roll i vårdkedjan för patienter
med matstrupscancer
Pernilla Viklund

58

Skelettmetastaser

Ortopedisk behandling
vid symptomgivande
metastaser i skelettet
Pelle Gustafsson och Johan Nilsson

68

Kongressreferat

Mångsidigt på
internationell
melanomkonferens
i Stockholm
Johan Hansson

78

Ledare

3

Redaktionsråd

4

Notiser & Pressklipp

8

Ny behandling mot magcancer krymper tumör

Ansökan om godkännande för cancerläkemedlet Xeloda lämnades in i juli till den europeiska läkemedelsmyndigheten EMEA. Ansökan bygger på en internationell fas III-studie med 316 patienter med avancerad magsäckscancer. Patienterna behandlades med olika cytostatikakombinationer, antingen Xeloda i tablettform plus cisplatin eller med intravenös 5-FU plus cisplatin.

Andelen patienter vars tumör krympte efter kombinationsbehandling med Xeloda var större jämfört med intravenös 5-FU (41 procent respektive 29 procent).

Patienterna i båda grupperna levde lika länge. Det tog också lika lång tid innan deras sjukdom åter började förvärras.

EU-kommissionen godkänner Nexavar för spridd njurcancer

I slutet av juli gav EU-kommissionen det nya cancerläkemedlet Nexavar marknadsstillstånd i Europa för behandling av avancerad njurcancer. Läkemedlet, som förbättrar överlevnaden med 39 procent, är den första nya behandlingen för denna patientgrupp på sju år i Sverige.

Sjukdomen kostar dagligen två svenskar livet och varje år insjuknar mer än 800 patienter i njurcancer. Blod i urinen, en knöl i buken och buksmärter är de vanligaste tidiga symptomen. Rökning och övervikt är viktiga riskfaktorer. Nexavar kommer att marknadsföras och tillhandahållas av Bayer.

Ny behandling mot njurcancer och GIST godkänt i EU

EU-kommissionen har godkänt Sutent (sunitinib malate), ett nytt målriktat läkemedel som kraftigt fördröjer tiden för cancertumörens tillväxt och spridning i kroppen. Godkännandet gäller för behandling av två tumörformer, dels njurcancer som har spridit sig i kroppen (avancerad eller metastaserad) efter misslyckad cytokinbehandling och dels för behandling av GIST (gastrointestinal stromal tumör), en ovanlig tumörform i magtarmkanalen, där patienten inte tål nuvarande standardbehandling med läkemedlet Glivec eller där tumören har blivit resistent mot Glivec.

En nyligen publicerad internationell studie av 750 patienter med spridd njurcancer visar på dubbelt så lång tid för cancers spridning och tillväxt (47,3 veckor jämfört med 24,9 veckor) för de patienter som fick Sutent i stället för interferon. Dessutom svarade betydligt fler patienter på själva behandlingen (24,8 procent jämfört med 4,9 procent).

Tidigare studier av Sutent har även visat på en krympning av tumören i 40 procent av fallen. Sutent kommer att lanseras i Sverige för behandling av njurcancer och GIST under hösten 2006.

Koppling mellan charkuteriprodukter och magsäckscancer

Ökad konsumtion av charkuteriprodukter som bacon, korv och rökt skinka ökar risken för magsäckscancer visar ny forskning från Karolinska institutet. En kartläggning av ett stort antal studier inom området gör klart att risken att drabbas av magsäckscancer ökar med mellan 15 och 38 procent vid en ökad konsumtion av charkuteriprodukter med ungefär en halv portion om dagen. Magsäckscancer står i dag för nästan tio procent av det totala antalet dödsfall i cancer.

Riskökningen framgår en metaanalys av sammanlagt 15 studier utförda på totalt 4 704 personer mellan åren 1966.

Publikation: "Processed Meat Consumption and Stomach Cancer Risk: A Meta-Analysis."

av Susanna C. Larsson, Nicola Orsini och Alicja Wolk i Journal of the National Cancer Institute, volym 98, nummer 15, augusti 2006.



Ny undersökning om kvinnors behov efter bröstcanceroperation

Allt fler kvinnor insjuknar i bröstcancer men samtidigt överlever också allt fler sin sjukdom. Ett problem i dag är bland annat att det finns dåligt med samlad information kring hur kvinnor med bröstcancer ser på skyddande behandling mot återfall efter operation. I Sverige rekryterades i maj-juni kvinnor till en europeisk undersökning (GAEA) av kvinnors erfarenheter och kunskaper kring behandlingen.

GAEA-initiativet (Gathering Information on Adjuvant Endocrine Therapy) är en europeisk undersökning av hur de drabbade kvinnorna förstår och uppfattar skyddande hormonbehandling mot återfall. Undersökningen ska även ta reda på vilken information och vilket stöd kvinnorna behöver under behandlingens gång. Syftet är att förbättra situationen för kvinnor med bröstcancer.

I undersökningen deltar kvinnor som får hormonbehandling för tidigt upptäckt bröstcancer och som har passerat klimakteriet. De ska även ha fått behandlingen under minst ett år. Målet är att drygt 500 kvinnor från nio europeiska länder ska ingå i undersökningen. Sverige är ett av de nio länder som ingår.

Resultat från undersökningen kommer att presenteras av Yvonne Wengström onkologisjuksköterska, Karolinska universitetssjukhuset, ordförande i European Oncology Nursing Society, på ESMO (European Society for Medical Oncology) – kongressen i Istanbul den 29 september till 3 oktober i år.

Beslut om åtgärder för att förbättra rutiner på KI

Rektor vid Karolinska institutet Harriet Wallberg-Henriksson tog i somras beslut om åtgärder med anledning av såväl Karolinska institutets interna utredningar från 2003 och 2004 som de rapporter som Vetenskapsrådets expertgrupp för oredlighet i forskning presenterade i maj i år. Expertgruppens granskning har skett på begäran av Karolinska Institutet och innehåller avsevärd kritik mot i första hand en senior forskare och dennes doktorand.

– De misstankar om avvikelser från god vetenskaplig sed, som framkommit i Karolinska Institutets interna prövning, har bekräftats i Vetenskapsrådets utredning, säger Harriet Wallberg-Henriksson.

Enligt rektors mening handlar det om allvarliga avvikelser från god vetenskaplig sed från den seniore forskarens sida. Den närmast obefintliga dokumentationen av doktorandens forskningsverksamhet är en graverande brist som ska läggas honom till last. Dock bär handledaren sin del av ansvaret. De granskade personerna har inte följt gällande regler och praxis och befintliga kontrollfunktioner har inte utförts på ett acceptabelt sätt.

Expertgruppen riktar kritik även mot Karolinska institutet för vissa brister i kontrollen av forskning och forskarutbildning.

– Vi tar till oss av kritiken mot Karolinska institutet. Vi kan samtidigt konstatera att de brister som beskrivs av expertgruppen har åtgärdats eller är under åtgärdande. Med de rutiner som i dag är etablerade hade med stor sannolikhet de förhållanden som expertgruppen kritiserar i fråga om forskarens verksamhet inte kunnat uppkomma.

Vare sig den aktuella forskaren eller hans doktorand är i dag verksamma vid Karolinska institutet. Några arbetsrättsliga åtgärder är därför inte aktuella.

Frågan om godkännandet av doktorandens avhandling och den därmed sammanhängande doktorsexamen har prövats ingående. Rektor har därvid konstaterat att det saknas rättslig grund för att vidta åtgärder som skulle innebära att avhandlingen underkänns och doktorsexamen återkallas. Det har inte med säkerhet kunnat fastslås att doktoranden uppsåtligen vilselett betygsnämnden på ett sådant genomgripande sätt som krävs för återkallelse av doktorsexamen.

Femar godkänd som skyddande behandling direkt efter operation

Läkemedelsverket har godkänt användning av Femar (letrozol) direkt efter operation för att skydda mot återfall av tidigt upptäckt bröstcancer hos kvinnor som har passerat klimakteriet. Femar blir nu den andra aromatishämmaren med denna indikation. För att tydliggöra vilka av de två aromatishämmarna Femar och Arimidex som är mest effektiv för högriskpatienter startar nu Novartis en ny unik jämförande studie kallad FACE (Femara vs. Anastrozole Clinical Evaluation).



Sten Nilsson

Ny verksamhetschef för Onkologiska kliniken

Sten Nilsson har utsetts till ny verksamhetschef för Onkologiska kliniken vid Karolinska Universitetssjukhuset. Han är professor vid Karolinska Institutet och har tidigare varit chef för uro-onkologiska sektionen vid Onkologiska kliniken. Onkologiska kliniken innefattar klinisk verksamhet vid Radiumhemmet, Södersjukhuset, Danderyds Sjukhus och Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge.

Socialstyrelsen och SKL bekräftar orättvis cancervård

De jämförande indikatorer av vårdkvaliteten i landstingen som Socialstyrelsen och SKL presenterat bekräftar att bostadsorten avgör vilken vård en cancerpatient får. Detta beskrevs i Cancerfondsrapporten i våras.

– Det är värdefullt att patienterna får svart på vitt på att vårdkvaliteten skiljer sig beroende på var de bor. Socialstyrelsen och SKL:s rapport visar att värden inte lever upp till sjukvårdslagens portalparagraf om att ge effektiv och rättvis vård för alla. Det är oacceptabelt, och inom cancervården har vi sett exempel på detta, säger Ursula Tengelin, generalsekreterare för Cancerfonden.

Ett exempel som Socialstyrelsen och SKL tar upp i rapporten är överlevnaden efter ändtarmscancer. I Blekinge överlever 7 av 10 kvinnor, medan bara 5 av 10 överlever på Gotland.

– Att värden nu lyfter fram att orättvisorna finns är ett första steg, men det saknas fortfarande incitament för att värden ska utvecklas. Inom cancervården är det tydligt att riktlinjer och indikatorer måste kompletteras med nationella mål för sjuklighet och dödlighet. Lika viktigt är naturligtvis uppföljning och utvärdering av hela vårdkedjan, säger Ursula Tengelin. Cancerfondsrapporten finns att ladda ner på cancerfonden.se/cancerfondsrapporten

Svenskt cancerläkemedel ökar överlevnaden vid malignt melanom

Behandling med det svenska cancerläkemedlet multiferon ökar överlevnaden med 50 procent hos patienter med de svåraste formerna av malignt melanom (hudcancer). Det visar en långtidsstudie där patienterna har följts i 8,5 år och där hälften behandlats med multiferon efter traditionell kirurgisk behandling.

Resultatet presenteras i senaste numret av medicintidskriften Acta Oncologica samt på den internationella Cancerkonferens som hölls i Stockholm i somras (se referat sidan 78).

I Sverige drabbas 1 950 personer varje år av malignt melanom. Med en årligen ökning på två procent är det den snabbast växande cancerformen i landet.

Sverige har också den högsta förekomsten per capita jämfört med övriga europeiska länder. Melanom utgör cirka 4 procent av alla hudcancerfall, men orsakar 79 procent av alla hudcancerdödsfall.



Förläng det aktiva livet med grabbarna.

80% av alla patienter med långt gången prostatacancer kommer att utveckla benmetastaser. Av dessa drabbas mer än hälften av skelettkomplikationer om de inte får behandling. Zometa är den enda bisfosfonaten med bevisat förebyggande effekt mot skelettkomplikationer vid prostatacancer.^{1,2} Genom att sätta in Zometa tidigare i behandlingscykeln kan smärtsamma benbrott undvikas. Det skulle kunna betyda att grabbarna fick ytterligare en sommar tillsammans.



ZOMETA
zoledronsyra 

Försvavar skelettet vid benmetastaser

1. Saad F et al. J Natl Cancer Inst 2002;94:1458-68 2. www.fass.se **Indikation:** Förebyggande av skelettrelaterade händelser (patologiska frakturer, ryggradskompression, strålning av eller kirurgiskt ingrepp i benvävnad eller tumörinducerad hyperkalcemi) hos patienter med avancerade benvävnadsmetastaser. Behandling av tumörinducerad hyperkalcemi. **Dosering:** Rekommenderad dos är 4 mg var 3:e-4:e vecka. Koncentratet ska ytterligare spädas med 100 ml natriumkloridlösning 9 mg/ml eller glukoslösning 50 mg/ml. **Förpackning:** Koncentrat till infusionsvätska, lösning 4 mg/5 ml 1x5 ml injektionsflaska. För fullständig information se www.fass.se

RIKTLINJERNA KOMMER NÄRMARE GOLVET



Samtidigt som de nationella riktlinjerna för cancersjukvården skrivs förankras de i de sex regionerna genom kunskapsseminarier. Detta innebär ett unikt samarbete mellan regionerna och Socialstyrelsen, som banar väg för att riktlinjerna ska användas från beslutsfattarnivån ner till golvet, skriver **Birgitta Clarin**, informatör vid Socialstyrelsens enhet för medicinska riktlinjer och prioriteringar, med exempel från Norra regionen.



Vad som är på gång inom prostataområdet I

Frågor som tidigare inte har belysts

Det är först när den ansvarige läkaren ska göra en konsekvensbeskrivning och ta ställning till resursfördelning som det blir tydligt vilka höga krav som behöver ställas på faktaunderlaget.



Ola Bratt är klinikchef vid Universitetssjukhuset i Lund och medlem i medicinsk faktagrupp för prostatacancer i Socialstyrelsens riktlinjearbete.

– När jag förberedde beslutsfattarseminariet i Södra regionen och skulle berätta att den höga prioriteringen av Casodex kan komma att öka läkemedelsnotan med 12 miljoner per år i regionen, letade jag i faktadokumentet efter hur vi beskrivit dokumentationen bakom detta ekonomiskt mycket viktiga beslut, berättar han.

Det var en hel del uppgifter som han behövde.

1. Det saknas en jämförelse av effekt och bieffekt mellan kastration och bicalutamid – en helt avgörande redovisning för att prioritera upp bicalutamid.
2. Det bör finnas ett resonemang om skillnaden mellan att sätta in hormonell behandling i symptomfritt skede jämfört med att sätta in behandling vid symptom vid lokalt avancerad sjukdom.
3. Det bör finnas ett resonemang om vilka patienter som bör erbjudas kurativt syftande behandling och vilka som ska få hormonbehandling.
4. Det bör finnas ett resonemang om vid vilken förväntad överlevnad man ska rekommendera hormonell behandling för att förbättra överlevnaden. (För till exempel symptomfria, hjärtsjuka 85-åringar torde inte bicalutamid förlänga överlevnaden, men om de lever 3 år har de fått Casodex för 150 000 kronor!)



U tvecklingen av Socialstyrelsens arbetssätt med de nationella riktlinjerna påverkar i högsta grad landets sex sjukvårdsregioner. I Norra regionen gör Susanne Waldau, som varit ansvarig för beredningen av det regionala förslaget liksom kunskapsseminariet, jämförelser av hur arbetet under åren fördelats mellan de nationella riktlinjerna för hjärta, stroke och nu cancersjukvårdens nationella riktlinjer.

– Företrädare för den slutna hjärtsjukvården skötte i huvudsak beredningen av remissversionen för hjärtriktlinjerna, och politiker och den administrativa ledningen lade till sina kommentarer. Beredningen av stroke hanterades genom en kombination av lokala, tvärprofessionella grupperingar i de olika landstingen och ett sammanhållet, regionalt remissyttrande från Norrlandstingens regionförbund, säger Susanne Waldau.

I arbetet med den preliminära versionen av de nationella cancerriktlinjerna har Socialstyrelsen förändrat sitt arbetssätt mot en ökad delaktighet för regionerna. Båda parter menar att kontakterna med professionen och beslutsfattarna på olika nivåer har förstärkts på ett positivt sätt.

KUNSKAPSSEMINARIER

– Socialstyrelsens strategi att genomföra kunskapsseminarier där cancersjukvården faktiskt bedrivs är ett medvetet val för att ytterligare höja kvaliteten på vårt arbete. Det har gett bra gensvar, och seminarierna kommer att påverka slutskrivningarna av riktlinjerna, säger Christina Kärvinge, ansvarig på Socialstyrelsen för det nationella riktlinjearbetet.

Inte minst den politiska nivån anser sig ha fått en bättre kunskap om betydelsen av riktlinjearbetet och konsekvenserna av prioriteringsförslagen. För att genomföra seminarierna på ett seriöst sätt har Socialstyrelsen delat med sig av materialet på ett tidigt stadium och regionerna har granskat och analyserat konsekvenserna av riktlinjerna redan innan den preliminära versionen offentliggjordes.

– Min uppfattning är att det nya arbetssättet betyder mycket för den politiska nivån. Vi höjer vår kunskapsnivå och när de nationella riktlinjerna publiceras kommer vi att ha ett väl förankrat

instrument för att skapa likvärdig vård i hela landet, säger Nina Fållbäck-Svensson landstingspolitiker i Jämtlands län.

I Norra regionen har arbetet med att analysera konsekvenserna också varit en del av en förankringsprocess där ett femtiotal personer på olika sätt har varit involverade i arbetet, medan många fler haft möjlighet till insyn och kommentarer.

Särskilt viktigt har varit att lyfta en del av de prioriteringar som får kraftiga konsekvenser på regionernas ekonomi, och som gör att man måste väga olika alternativ mot varandra.

Exempel på rekommendationer och deras effekter som diskuterats under de sex seminarierna är en sänkning av PSA-värdet för vidare utredning, bröstrekonstruktion och kolorektal-screening.

– Vi får inte blunda för att kostnadsutvecklingen inom olika sjukdomsgrupper kan få konsekvenser i form av undanträngningseffekter. Och vi måste på alla nivåer bidra till att det inte sker i allt för stor utsträckning, säger Stefan Emdin, professor i kirurgi och verksam vid Umeå universitet.

GRANSKANDE BEREDNINGSGRUPPER

Norra regionen bildade fyra beredningsgrupper med uppgift att granska riktlinjerna – ett av syftena var att lyfta den palliativa vården liksom primärvårdsperspektivet. Det senare för att primärvården i glesbygdslänen står för en stor del av cancervården i livets slutskede.

Resultatet för Norra regionens del blev att man fann 19 områden där riktlinjerna ställde krav på förbättringar.

Inom Norra regionen fanns behov av att förbättra den palliativa vården i regionen, förstärka läkemedelsbudgeten, stärka möjligheterna till klinisk utvärderingsforskning, jämma ut vissa variationer i behandlingsmönster och i tillgången till olika behandlingar i regionen och att förstärka basen för kvalitetsregistren. Dessutom fanns exempel på behov av att utmönstra behandlingsmetoder och det fanns logistikproblem med negativa konsekvenser för patienterna.

Susanne Waldau menar att fördelarna av arbetssättet märks även utanför granskningsarbetet.

– Politikerna och administratörerna har fått bättre kunskaper kring arbetet

Vad som är på gång inom prostataområdet II



Vad som behöver belysas mer

Jan-Erik Damber är docent i urologi vid Sahlgrenska universitetssjukhuset i Göteborg och ordförande i medicinsk faktagrupp för prostatacancer. Några av de frågor som han anser behöver arbetas igenom ytterligare är:

1. PSA-gränser och indikation för biopsi – vilken roll spelar faktorer som ålder, komorbiditet (samsjuklighet), prostatavolym, PSA-kvot och liknande.
2. Kurativa insatser vid lokaliserad sjukdom, framför allt måste underlaget för den nuvarande höga prioriteringen skärpas och förtydligas.
3. Antiandrogener vid lokalt avancerad sjukdom – resultaten av senaste forskning är nu inskickade för publikation, dessa resultat måste arbetas in. Hur ska hormonell behandling stå i relation till strålning och kirurgi?
4. Adjuvanta (understödjande) strategier vid lokalbehandling av högrisktumörer (adjuvant strålbehandling).
5. Bisfosfonaternas roll och dess nuvarande mycket låga prioritering, har vi hamnat rätt?
6. Taxotere. Resultaten i Sophie Fossås artikel där man funnit 10 månaders fördel till Taxotere när det gäller total överlevnad är inskickad till J Clinical Oncology – bör det medföra en högre prioritering?
7. Palliativa insatser – ytterligare genomarbetning.
8. Informationsskrift om för- och nackdelar med PSA-test behövs för att ge bästa vägledning till oroliga män.



med kvalitetsindikatorer – det är dags att börja använda dem för styrning och ledning av hälso- och sjukvården, säger Susanne Waldau.

Riktlinjerna huvudsyfte – att se till att sjukvården använder de mest effektiva metoderna med störst betydelse för liv, hälsa och livskvalitet – har också blivit tydligare i de preliminära riktlinjerna för cancersjukvården.

– Politiker och högre tjänstemän har på allvar kunnat delta i beredningen av nationella riktlinjer för cancersjukvården. Utvecklingen av vårdens innehåll med dess konsekvenser för ekonomi och organisation har därmed mycket tydligt gjorts till en angelägenhet för den politiska och administrativa ledningen, konstaterar Nina Fållbäck-Svensson, landstingspolitiker från Jämtland.

HORISONTELL PRIORITERING

Cancerriktlinjerna är unika i den bemärkelsen att de förutom de vertikala prioriteringarna inom varje tumörform också prioriterar horisontellt mellan de olika tumörformerna.

– Det blir allt tydligare för varje nationell riktlinje vi arbetar med att vi kommer allt närmare behovet av att prioritera horisontellt inom vissa områden. Ett sådant exempel är delar av cancer- och hjärtriktlinjerna. Ska de nationella riktlinjerna vara underlag för omfördelning av resurser är det nödvändigt, avslutar Christina Kärvinge.

Nu återstår ett intensivt arbete, dels för Socialstyrelsen med att slutföra riktlinjerna dels för regionerna att utifrån riktlinjernas rekommendationer säkra att vi får en mer likvärdig vård, att de mest effektiva metoderna används och att vi också sanerar bort de metoder som inte har någon betydelse för patienternas liv, hälsa och livskvalitet.

Socialstyrelsens uppdrag för riktlinjer inom cancervården

- Skapa nationella riktlinjer med beslutsstöd för prioriteringar som rör patienter med svåra kroniska sjukdomar samt hela vårdkedjan.
- Skapa ett nationellt kunskapsstöd för sjukvårdshuvudmännens arbete med hälso- och sjukvårdsprogram och prioriteringar.
- Bidra till att resurserna används effektivt, fördelas efter behov och styrs av öppna och tydliga prioriteringsbeslut.
- Revidera de nationella riktlinjerna kontinuerligt.
- Följa upp hur riktlinjerna påverkar medicinsk praxis.

Riktlinjerna ska innehålla

- Medicinska och hälsoekonomiska faktadokument.
- Rekommendationer om: prioriteringar (rangordningslista, åtgärder som inte bör utföras alls eller rutinmässigt ("icke-göra-lista") åtgärder som bara bör genomföras inom ramen för kliniska prövningar eller forsknings- och utvecklingsprojekt (FoU-lista).
- Kvalitetsindikatorer som speglar olika aspekter av kvalitet och är möjliga att fortlöpande registrera och följa upp via registerdata.
- Analys av förväntade ekonomiska och organisatoriska konsekvenser.

Kvar att göra i riktlinjearbetet

- Komplettera de medicinska och hälsoekonomiska faktadokumenterna.
- Ompröva förslagen till rangordning och kvalitetsindikatorer.
- Belysa ekonomiska och organisatoriska konsekvenser av riktlinjerna.
- Påbörja kartläggning av nuvarande praxis i samarbete med huvudmän och medicinska professionen. Denna kartläggning kommer att ha en viktig funktion som underlag för uppföljning av hur riktlinjerna tillämpas.

I början av 2007 kommer riktlinjerna att publiceras i följande dokument:

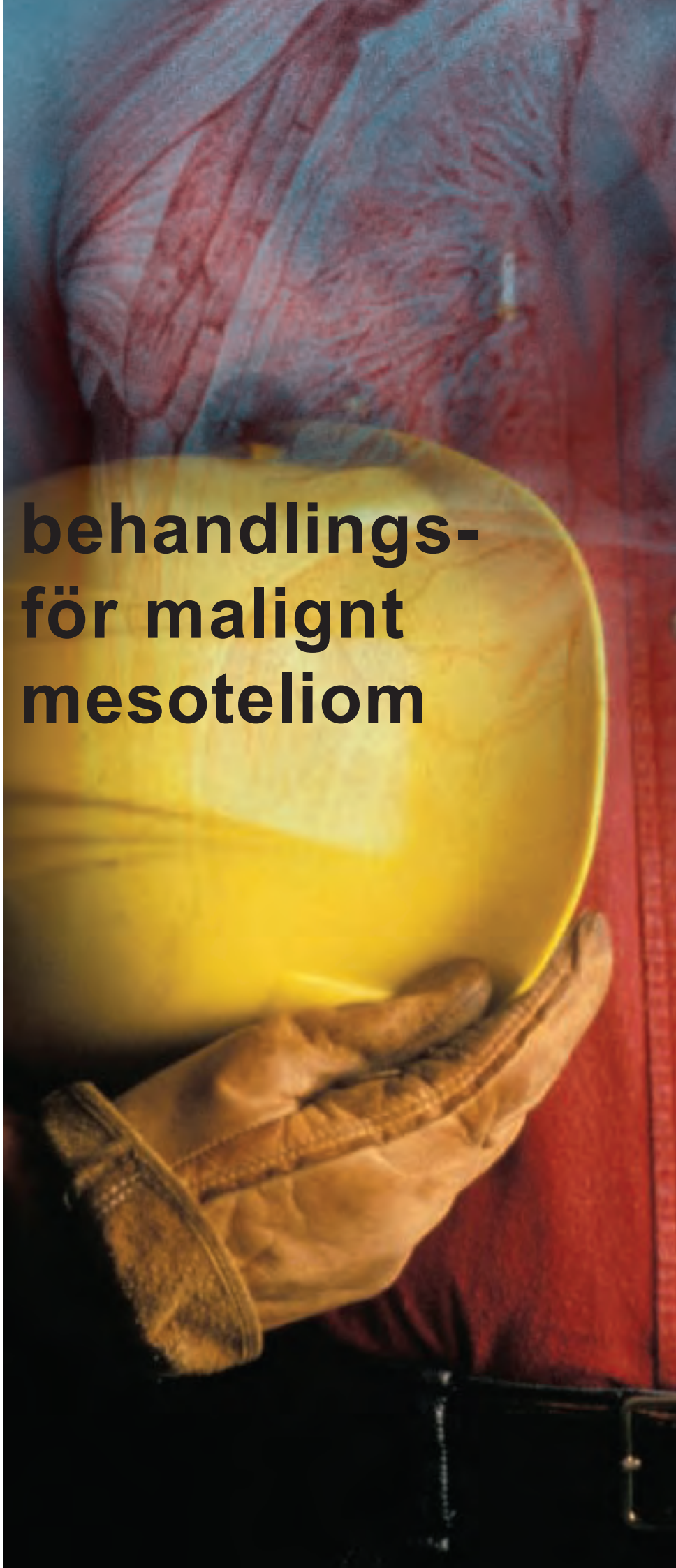
- Beslutsstöd för prioriteringar.
- Medicinska och hälsoekonomiska faktadokument för respektive bröstcancer, kolorektal cancer och prostatacancer.
- Kortversion för politiker och tjänstemannaledningar.
- Version för patienter.

Nya behandlings- alternativ för malignt mesoteliom

Den ovanliga cancerformen malignt mesoteliom har länge visat en dålig prognos. Med nya behandlingsalternativ ökar möjligheten att förbättra symptomlindring, förlänga överlevnaden och till och med bota sjukdomen, skriver överläkare **Anders Vikström**, universitetssjukhuset i Linköping.

Malignt mesoteliom (MM) är en ovanlig cancer som uppstår ur mesotel som utkläder lungsäcken (cirka 90 procent) och bukhinnan (cirka 10 procent) och i mycket ovanliga fall även hjärtsäcken eller den tunna hinna som omsluter testiklarna. Etiologin är i 80–90 procent av fallen yrkesmässig asbestexponering, oftast 20–40 år tillbaka i tiden. Patienter med MM har en mycket dålig prognos med en medianöverlevnadstid i storleksordningen 6–12 månader oavsett behandlingsmodalitet.

Detta har fram till nu lett till en mycket nihilistisk inställning till behandling, men med nya uppseglade behandlingsalternativ kan man skönja en möjlighet för denna patientgrupp att kunna uppnå bättre symptomlindring, förlängd överlevnad och i ett fåtal fall





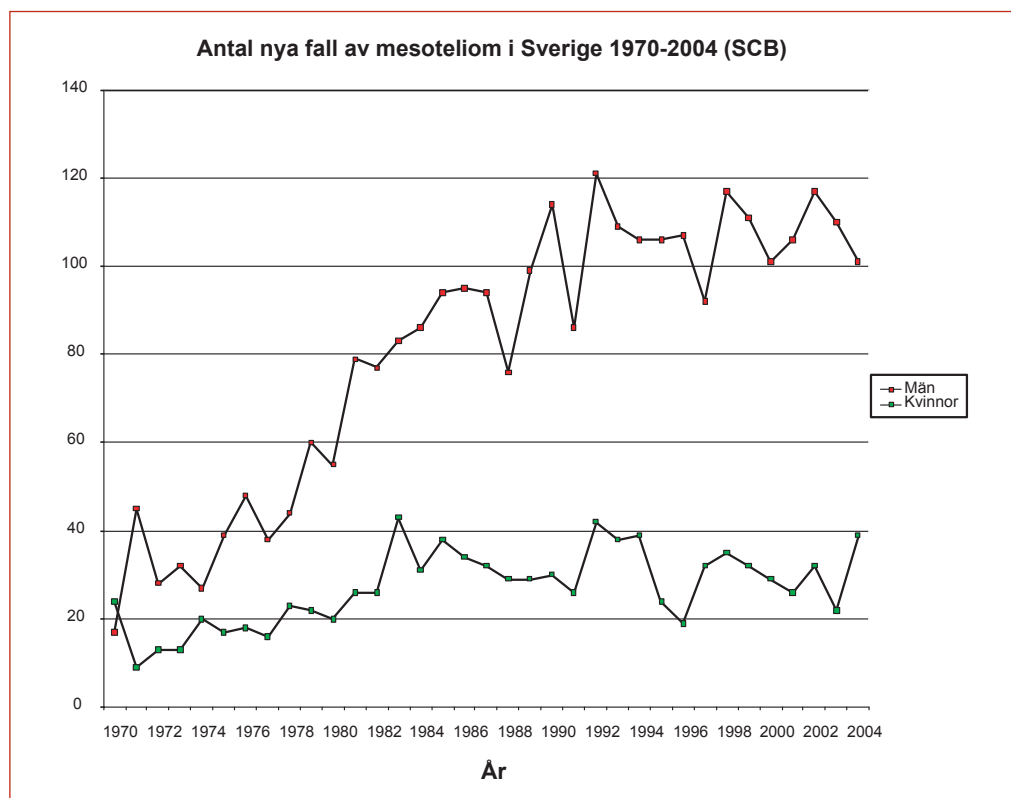
även bot. Denna översikt fokuserar på diagnostik och behandling av MM i lungsäcken med ett försök till ett nordiskt perspektiv.

Orsaken till att vi under de sista decennierna sett en stadigt stigande förekomst av MM är den stora och ökande industriella användning av asbest under mellankrigstiden och framåt. Från 1960 presenterades dock alltmer övertygande bevis för ett orsakssamband mellan asbestexponering och MM vilket till sist ledde till att Sverige som första land i världen införde ett generellt asbestförbud 1982. Andra länder har följt efter men fortfarande har många länder valt att tillåta en reglerad användning av asbest.

Med en latenstid på 20–40 år mellan exponering och utveckling av tumörsjukdomen kan man därför förvänta sig att vi snart har nått taket för antalet årliga nyinsjuknanden i Sverige (se figur 1). Man räknar med att en halv miljon människor i världen kommer att avlida under de närmaste 40 åren beroende på MM¹.

Det starka sambandet mellan asbestexponering och MM gör också att man ser en stor regional incidensskillnad i Sverige för tumörtypen, med de högsta incidenssiffrorna längs västkusten och då framför allt i Göteborgsområdet och Malmöområdet där varvsnäringen varit omfattande. Andra yrkesgrupper med betydande överrisk för asbestexponering är anläggnings- och byggnadsarbetare, till exempel isoleringsmontörer, rörarbetare, betongarbetare och maskinmontörer.

Beroende på det starka sambandet mellan MM och historiskt typiskt mans-



Figur 1. Antal nya fall av mesoteliom i Sverige 1970-2004 (SCB). Den tidigare snabba ökningen av antalet nya fall av malignt mesoteliom i Sverige har det senaste decenniet avstannat.

dominerad yrkesverksamhet där man exponeras för asbest är det inte förvånande att mesoteliompatienterna till drygt 75 procent är män².

Sjukdomen kan misstänkas finnas hos personer med vätska i lungsäcken och samtidig tyngdkänsla i bröstkorgen, obehag eller smärta. Andfäddhet är vanligt. Vid mer avancerad sjukdom ses generella tumorsymptom såsom viktnedgång, dålig aptit, ökad trötthet och sjukdomskänsla. Vid MM i buken ses naturligtvis symptom på bukhinne-cancer, såsom ökat bukomfång på grund av ascites (ansamling av vätska i bukhålan) och bukobehag/smärta.

VIKTIGT ATT KLASSIFICERA RÄTT

Vid misstanke om MM är det av flera skäl klokt att tidigt undersöka patienten thorakoskopiskt. Dels är det ofta svårt att få diagnos cytologiskt även om man samtidigt tar biopsier från lungsäcken med Abrams biopsinål. Differentialdiagnostiken mot lungsäcksmetastaserad cancer är ofta vanskelig och det är därför bra att kunna ta ordentligt med riktade biopsier. En thorakoskopisk inspektion medför vidare att det är lättare att fastställa tumörutbredningen, vilket har be-

tydelse i studiesammanhang och är något som åtminstone på sikt kan få betydelse för hur behandlingen planeras.

Med utvecklingen av en rad immunocyto-kemiska markörer har differentialdiagnostiken av MM gentemot framför allt adenocarcinom i lungsäcken förbättrats avsevärt. Material för diagnostik är vanligtvis lungsäcksvätska och ibland material från en riktad fin- eller mellan-nålspunktion från en lokaliserad lung- eller bröstväggsförändring eller möjligen en lymfkörtel. De viktigaste markörerna här är calretinin som visar att det rör sig om en tumör av mesotelialt ursprung samt EMA (epitelialt membran antigen) som ger stöd för malignitet.

Immunhistokemi ska göras närhelst man har histologiskt material att undersöka. En metaanalys där man gått igenom 88 studier som jämfört immunhistokemi vid epiteloidea mesoteliom och metastatiska lungadenocarcinom visar att man med ett litet batteri av markörer kan få en mycket hög diagnostisk träffsäkerhet. De mest känsliga markörerna för MM var CK5/6 (83 procent) och HBME-1 (85 procent), medan de mest specifika var CK5/6 (85 procent) och WT1 (96 procent). De mest känsliga för

adenocarcinom var MOC-31 (93 procent) och BG8 (93 procent), medan de mest specifika var CEA (97 procent) och TTF-1 (100 procent)³.

Hörnstenen i bildiagnostiken är en spiralCT av bröstkorgen och övre delen av buken. Det typiska utseendet på sådana bilder vid MM är lungsäcksbase-rade tumörmassor, ofta med förtjockade interlobulära septa och lungsäcksvätska. Bröstväggsinvasion ses ibland. CT kan också visa att patienten är asbestexponerad i form av plåtformade förkalkade pleuraplaque, ofta diafragmala sådana samt subpleurala linjer och i anslutning till dessa fibrosförändringar vilket är något man ser vid lungasbestos.

Vid misstanke om MM bör man när man tappar ut lungsäcksvätska överväga att skicka en del av vätskan för analys av hyaluronsyra. Höga halter hyaluronsyra är ytterligare en pusselbit till stöd för en mesoteliomdiagnos⁴.

En markör som kan komma att få betydelse i framtiden är s-mesotelin (SMRP). I Australien har visats att SMRP är förhöjt hos 84 procent av patienter med MM mot bara 2 procent av patienter med en rad andra lung- och lungsäckssjukdomar⁵. Förutom att man

för flera patienter sett att nivåerna av s-mesotelin är förhöjda innan mesoteliomdiagnosen ställs så verkar även s-mesotelin kunna fungera både som en markör för tumörprogress och som responsmarkör vid framgångsrik tumörspecifik behandling. Flera studier pågår där analys av SMRP ingår.

Vilken subtyp av tumör patienten uppvisar har stor betydelse för vilken respons man kan förvänta sig. Den epiteli-ala typen svarar bäst medan man genomgående ser mycket sämre respons för den sarkomatösa. Då det inte är ovanligt med blandformer mellan dessa typer säger det sig själv att blandformer uppvisar intermediära behandlingssvar där förmodligen graden av "tillblandning" av de olika formerna avgör graden på svaret.

Andra viktiga negativa prognostiska faktorer vid MM är dålig performance status, hög ålder, vikttnedgång, bröstsmärtor, manligt kön, lågt Hb, lågt blodvärde, högt antal blodplättar, högt antal vita blodkroppar och högt värde för enzymet LD, laktatdehydrogenas. Ju fler negativa prognostiska faktorer en patient samlar på sig desto mer bör fokus vara på symptomlindring framför behandling som syftar till att krympa tumören. Med så många betydelsefulla prognostiska faktorer är det naturligtvis nödvändigt att vid framtida jämförande studier ta hänsyn till dessa vid stratifieringen av behandlingsgrupperna.

EN FUNGERANDE BEHANDLING

Så gott som varje tillgängligt cytostatikum har använts vid MM men få preparat har kunnat visa behandlingssvar högre än 20 procent. Mängder av kombinationsbehandlingar har därför prövats men i de flesta fall med en högst måttlig förbättring av responser. De flesta studierna har varit relativt små fas II-studier. Eftersom jämförande studier saknats har det fram till nyligen inte funnits någon etablerad förstahandsbehandling vid MM.

I februari 2004 godkändes kombinationen Alimta (pemetrexed) och cisplatin som förstahandsbehandling vid MM av den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA. Nu kunde man i en stor och välgjord fas III-studie av Vogelzang m.fl. påvisa inte bara att behandling med Alimta och cisplatin gav en överlevnadsfördel framför singeldrogbehandling med

PATIENT 1. MAN 49 ÅR.

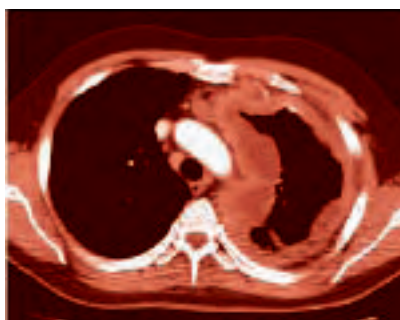


Bild 1. Före start av behandling med pemetrexed plus karboplatin. Nivå 1.



Bild 2. Sju månader efter behandling med 4 cykler pemetrexed plus karboplatin. Nivå 1.

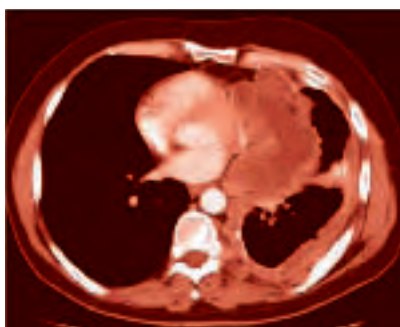


Bild 3. Före start av behandling med pemetrexed plus karboplatin. Nivå 2.

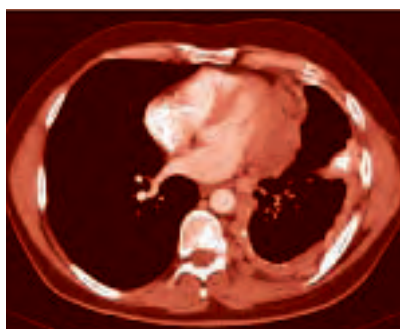


Bild 4. Sju månader efter behandling med 4 cykler pemetrexed plus karboplatin. Nivå 2

PATIENT 2. MAN 53 ÅR.

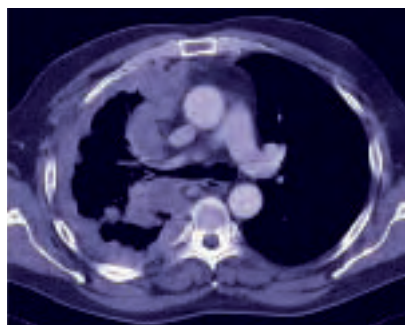


Bild 5. Före start av behandling med pemetrexed plus karboplatin. Nivå 1

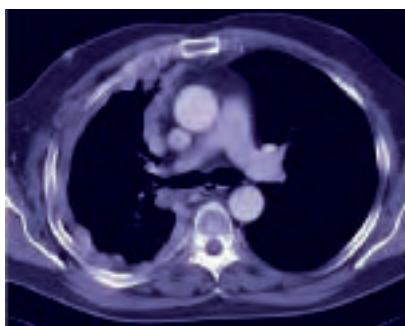


Bild 6. Sex veckor efter behandling med 6 cykler pemetrexed plus karboplatin. Nivå 1

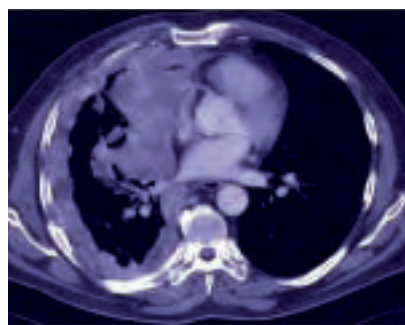


Bild 7. Före start av behandling med pemetrexed plus karboplatin. Nivå 2

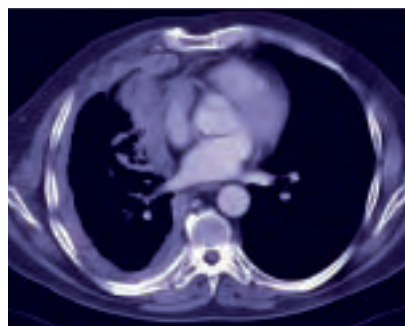


Bild 8. Sex veckor efter behandling med 6 cykler pemetrexed plus karboplatin. Nivå 2

cisplatin, utan också att kombinationsbehandlingen gav signifikant förbättring av livskvalitetsparametrar.

Till grund för godkännandet låg en multicenterstudie på 488 patienter som tidigare inte erhållit någon typ av cellgiftbehandling, där man gav pemetrexed i en dos av 500 mg/m² tillsammans med cisplatin 75 mg/m² i treveckorscykler i behandlingsgruppen mot cisplatin enbart i kontrollgruppen⁶.

I behandlingsgruppen gavs i median sex behandlingscykler mot fyra i kontrollgruppen med en dosintensitet på mer än 90 procent i bägge grupperna.

Medianöverlevnad i grupperna var 12,1 respektive 9,3 månader ($p < 0,05$). Tumörresponsen var 41,3 procent respektive 16,7 procent ($p < 0,001$) till kombinationsgruppens fördel. Ettårsöverlevnad var 50,3 procent gentemot 38,0 procent. Att valet av kontrollgrupp föll på cisplatin hängde samman med att flera stora fas II-studier visat reproducerbar behandlingseffekt i storleksordningen 15 procent och en systematisk metaanalys som inkluderade 83 fas II-studier visade att cisplatin var det preparat som uppvisat bästa singeldrogaktiviteten⁷.

Intressant nog hamnade kontrollgruppen i Vogelzangs studie just på denna nivå. I livskvalitetsavseende sågs redan efter fyra, men ännu mer efter sex cykler, en signifikant förbättring av vitalkapaciteten. Signifikanta förbättringar sågs för behandlingsgruppen när det gällde såväl globalt livskvalitetsindex som minskning av uttalad trötthet, hosta, andfäddhet och värk eller obehagskänsla i bröst-korgen.

I Skandinavien har traditionen varit att ge karboplatin i stället för cisplatin. Visst stöd för detta förfarande har man fått i en nyligen presenterad fas II-studie på 102 patienter. Man gav då behandlingen på samma sätt som i behandlingsgruppen i Vogelzangs studie, men man bytte ut cisplatin mot karboplatin i en dos motsvarande 5 AUC. Även om den objektiva tumörresponsen (18,6 procent) var sämre än i pemetrexed/cisplatinstudien uppnådde man en jämförbar ettårsöverlevnad (51,6 procent). Även här var dosintensiteten hög (>95 procent) för bägge drogerna och antalet cykler som gavs var i median sex stycken⁸.

TVÅ NORDISKA STUDIER

Nordiska mesoteliomstiftelsen bildades för några år sedan för att stödja mesoteliomforskningen men också för att fungera som ett forum för idé- och kunskapsutbyte mellan mesoteliomintresserade läkare och sjuksköterskor i de nordiska länderna. Med stiftelsens hjälp har två egna studier genomförts.

Den första studien⁹ omfattar 56 patienter med MM i alla stadier och med performance status (PS) 0-2 som inte tidigare behandlats med cellgift. Man gav liposomerat doxorubicin (Caelyx) i dosen 40 mg/m² dag 1 i cykler på 28 dagar. Om man inte sett tumörprogress efter sex cykler och patienten tålde preparatet bra fanns möjlighet att fortsätta behandlingen, vilket också gjordes i åtta fall. Inga responser sågs i denna studie men trots det fann man en ettårsöverlevnad på 56 procent och liknande resultat såg man också i en EORTC-studie (European organisation for research and treatment of cancer) med ungefär samma upplägg.

Den höga tolerabiliteten för liposomerat doxorubicin i kombination med resultat som publicerats i Australien, där man med en kombination av gemcitabin och cisplatin i en fas II-studie sett att så många som 48 procent svarade objektivt på behandlingen, gjorde att man i stiftelsens regi genomförde nästa studie¹⁰ som en trippelkombinationsbehandling med liposomerat doxorubicin, karboplatin och gemcitabin (CCG-studien). Denna behandling gav objektiva förbättringar i 34 procent av fallen men till priset av högre toxicitet. Även i denna studie sågs en ettårsöverlevnad på drygt 50 procent.

STRÅLBEHANDLING OCH KIRURGI

Strålbehandling som enda behandling är sällan indicerat vid MM. Tumörens multifokalitet gör att strålvolymerorna blir alldeles för stora för att man ska kunna ge de höga stråldoser som krävs för att behandlingen ska kunna ha förutsättningar för att vara botande. Strålbehandling för lokal symptomkontroll kan dock vara ett mycket bra behandlingsalternativ som påtagligt kan förbättra livskvaliteten. Det handlar då om strålbehandling av de delar av tumören som ger symptom från intilliggande strukturer, där lokal smärta eller värk är den vanli-

gaste behandlingsindikationen.

Avancerad strålbehandling med kurativ intention kan dock ges som en del i en multimodalbehandling.

Om man vid tidig upptäckt av MM skulle kunna se betydligt bättre behandlingsresultat än vad vi gör i dag skulle mycket vara vunnet för såväl individ som samhälle. Möjligheten av att med hjälp av s-mesotelin screena riskgrupper väcker i detta avseende förhoppningar.

Visst stöd för att en sådan strategi skulle kunna vara framgångsrik finns. I ett sådant behandlingsupplägg måste kirurgi ingå. Bortoperation av lungsäcken (pleurektomi) är ett mindre aggressivt ingrepp med vilket man kan uppnå ökad symptomkontroll men knappast förlängd överlevnad. Extrapleural pneumonektomi är ett större ingrepp där man avlägsnar hela lungan och all påverkad lungsäcksvävnad, diafragma och hjärtsäcksvävnad.

I en selekterad grupp patienter med MM av epitelial typ, tumörfria resektionskanter och tumörfria extrapleurala lymfkörtlar har man visat en femårsöverlevnad på 46 procent vid behandling med extrapleural pneumonektomi följt av adjuvant cytostatika och strålbehandling¹¹.

Vid Rikshospitalet i Köpenhamn kan sådan behandling numera erbjudas inom ramen för en fas II-studie. Patienter yngre än 70 år och i gott allmäntillstånd med MM av epitelial typ, där man inte kan påvisa metastaser till N2- eller N3-körtlar, och där utbredd inväxt i thoraxväggen inte förekommer kan inkluderas under förutsättning att lungfunktionen tillåter extrapleural pneumonektomi. Arton patienter hade inkluderats fram till januari i år (två i Norge, fyra i Sverige och resten i Danmark).

En rad olika studier genomförs med olika angiogeneshämmare (som bevacizumab, talidomid, BAY43-9006 och PTK787). Det finns mycket prekliniska data som stöder tanken på att sådana preparat borde kunna ha en plats i behandlingen. En holländsk studie pågår där man ska se om behandlingstillägg med talidomid efter primärbehandling med fyra cykler pemetrexed och cisplatin eller karboplatin kan förlänga effekten av primärbehandlingen.

"Eftersom jämförande studier saknats har det fram till nyligen inte funnits någon etablerad första-handsbehandling vid malignt mesoteliom."

Studien ska inkludera drygt 200 patienter och är dimensionerad för att kunna påvisa en femtioprocentig ökning av tid till progression (TTP).

Från University of Chicago leds en randomiserad dubbel-blind placebokontrollerad fas II-multicenterstudie där drygt 100 patienter ges gemcitabin och cisplatin med eller utan tillägg av bevacizumab, en monoklonal antikropp som blockerar bindningen av VEGF till sin receptor. Att man i denna studie inte använder pemetrexed och cisplatin som basbehandling hänger samman med att studien planerades och startade vid en tidpunkt där resultaten av Vogelzangs studie inte var klara. En studie med pemetrexed och cisplatin som basbehandling med eller utan tillägg av bevacizumab kommer snart att starta.

En stor internationell multicenterstudie pågår också där man undersöker om histondeacetylas-hämmaren superoxylanilidhydroxamsyra (SAHA) kan vara en bra andra linjens behandling för patienter som sviktat på pemetrexed och platinumterapi. Fyra svenska center inkluderar patienter till denna studie. Efter en pågående interimsanalys kommer man att bestämma om det finns skäl att gå vidare med denna studie som om den genomförs fullt ut är tänkt att inkludera 660 patienter.

ANDRA ÅTGÄRDER

Vid betydande mängder vätska i lungsäcken bör första åtgärd vara att via thoraxdränage evakuera all vätska och där efter göra en talkpleurodes, vid vilken man på kemisk väg åstadkommer en lungsäcksinflammation som gör att lungan växer fast i bröstkorgsväggen. Ofta ser man dock en bild av så kallad "trapped lung" där expansion av lungan omöjliggörs av att inre lungsäcksbladet är förtjockat på grund av tumöröversväxt och/eller bindvävstillväxt och i sådana situationer blir den symptomlindrande effekten av pleurodes begränsad. Även vid en lyckad pleurodes ser man efterhand att patienten får mer besvär av andfåddhet beroende på tumörtillväxten. En ultraljudsundersökning av hjärtat kan ibland påvisa vätska i hjärtsäcken som åtgärdbart fynd.

Smärta blir förr eller senare ett problem för dessa patienter. Smärtan kan uppstå på många olika sätt. Vanliga sätt det uppkommer på är direkt översväxt till bröstkorgsväggen, ibland med erodering av revben eller kotor, översväxt på interkostalnerv liksom visceral översväxt.

Smärtyperna vid dessa olika mekanismer är olika och ofta får man prova sig fram till en lämplig mix av opiater, NSAID och/eller steroider för att lindra besvären. Smärta som inte kan kontrolleras på ett tillfredsställande sätt med sådana läkemedel bör tidigt remitteras till smärtklinik eller smärteam.

Intratekalblockad eller andra former av blockader kan vara aktuella liksom tricykliska eller gabapentin. Vid lokaliserad smärta kan riktad strålbehandling vara ett mycket bra behandlingsalternativ. Det finns visst stöd, dock inga randomiserade studier, för tidig profylaktisk strålbehandling av dränhål för att förhindra att tumören sprids längs stickkanalen, som en profylaktisk åtgärd mot senare problem.

Där det finns en känd asbestexposition bör patienterna få hjälp att göra arbetsskadeanmälan till såväl försäkringskassan (www.fk.se) som AFA (www.afaforsakring.se). I tveksamma fall bör man överväga remiss till yrkesmedicinsk klinik.

Referenser

1. Robinson BW, Lake RA. Advances in malignant mesothelioma. *N Engl J Med*. 2005 Oct 13;353(15):1591-603.
2. Socialstyrelsen. Statistikdatabaser - Cancerstatistik. 2006.
3. King JE, Thatcher N, Pickering CA, Hasleton PS. Sensitivity and specificity of immunohistochemical markers used in the diagnosis of epithelioid mesothelioma: a detailed systematic analysis using published data. *Histopathology*. 2006 Feb;48(3):223-32.
4. Dejmek A, Hjerpe A. The combination of CEA, EMA, and BerEp4 and hyaluronan analysis specifically identifies 79% of all histologically verified mesotheliomas causing an effusion. *Diagn Cytopathol*. 2005 Mar;32(3):160-6.

5. Robinson BW, Creaney J, Lake R, Nowak A, Musk AW, de Klerk N, et al. Mesothelin-family proteins and diagnosis of mesothelioma. *Lancet*. 2003 Nov 15;362(9396):1612-6.

6. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, Denham C, Kaukel E, Ruffie P, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol*. 2003 Jul 15;21(14):2636-44.

7. Berghmans T, Paesmans M, Lalami Y, Louviaux I, Luce S, Mascaux C, et al. Activity of chemotherapy and immunotherapy on malignant mesothelioma: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Lung Cancer*. 2002 Nov;38(2):111-21.

8. Ceresoli GL, Zucali PA, Favaretto AG, Grossi F, Bidoli P, Del Conte G, et al. Phase II study of pemetrexed plus carboplatin in malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol*. 2006 Mar 20;24(9):1443-8.

9. Hillerdal G, Sorensen JB, Vikström A. Treatment of malignant pleural mesothelioma with Caelyx; few responses but good survival. 14th ERS Annual Congress; 2004 september 4-8; Glasgow, UK; 2004.

10. Hillerdal G, Sorensen JB, Sundstrom S, Riska H, Vikstrom A. Treatment of malignant pleural mesothelioma with combination of carboplatin, caelyx and gemcitabine: the CCG study of the Nordic mesothelioma group. 14th ERS Annual Congress; 2004 september 4-8; Glasgow, UK; 2004.

11. Sugarbaker DJ, Flores RM, Jaklitsch MT, Richards WG, Strauss GM, Corson JM, et al. Resection margins, extrapleural nodal status, and cell type determine postoperative long-term survival in trimodality therapy of malignant pleural mesothelioma: results in 183 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1999 Jan;117(1):54-63; discussion -5.

ANDERS VIKSTRÖM, ÖVERLÄKARE, LUNGKLINIKEN, UNIVERSITETSSJUKHUSET, LINKÖPING



ASCO 2006 ATLANTA

Krönika

Olympiska spelen i onkologi

Welcome to America, Doctor! utbrister den entusiastiske förtullaren när han registrerat min avsikt att bevista ASCO. Sedan ger han mig en eftertänksam blick och tillägger: "Pardon my saying so, but you don't look like a doctor to me, really. More like a teacher!"

När jag stiger in i den enorma kongressanläggningen, byggd för olympiska spelen 1996, förstår jag hans kommentar – jag har aldrig sett så många dyra kostymer och skarpskurva dräkter under ett och samma tak. Mina bekväma, och dittills i mitt tycke rätt snygga, linnekläder ser plötsligt ut som en pyjamas. Jag är definitivt inte tillräckligt mattglänsande.

Och det påverkar ens kompetens också, märker jag, jag känner mig alldeles obegåvad i flera dagar.

Tredje dagen när jag står och läser en poster noterar jag att jag inte bara ingenting förstår, utan faktiskt inte heller motoriskt lyckas förflytta ögonen längs raderna. Hela eftermiddagen går jag

med blicken fäst i golvet för att reducera antalet intryck. Som en målsökande robot förflyttar jag mig mellan de postrar jag kryssat för i programmet, utan att förmå mig att ens titta upp på allt det andra som pågår.

I längden är det dock svårt att hålla sig utanför all interaktivitet. Jag hamnar i en tävling där en digital stå-upp-doktor drar vitsar om deltagarnas hemland och ställer frågor till oss om Sitt Läke-medel. Så dags börjar begåvningen återvända och jag inser snabbt att man ska trycka det förmånligaste alternativet av fyra på en mentometerdosa, för att under jublande former få ta emot en kombinerad klocka-pennställ-fotoram.

KOLOSSALFORMAT

När jag gått ut en stund för att värma mig från luftkonditioneringen räknar jag på 30 000 deltagare à 5,5 års läkarutbildning och kommer fram till att anläggningen just nu rymmer 165 000 års samlad universitetsutbildning, eller

drygt 6,5 miljoner akademiska poäng. Bara vad gäller grundutbildningen.

Och alla är onkologer – det känns väldigt i linje med amerikanernas förkärlek för det kolossala. Ett land där man känner sig som en myra för att allting är lite för stort. Husen, bilarna, hotellrummet, museerna, matportionerna, allt. Som om någon lagt hela stället i en kopiator och tryckt på 1,25.

Den olympiska fontänen bredvid mig börjar oväntat spruta vatten rakt upp ur stenläggningen, i takt med symfonisk musik ur osynliga högtalare. Vattenshowen accelererar och fyller hela torget med ett mäktigt fyrverkeri av rytmiska vattenkaskader, medan en speakerröst dånar ut stadens reklamslogan: "Atlanta – where every day is an Opening Day!"

Jag börjar längta hem. Hem till mitt lilla, trumpna och opolerade land. Landet där "every day is Just Another Day". Lagom är Bäst har aldrig känts mer exklusivt.

PIA DELLSON, UNDERLÄKARE, ONKOLOGISKA KLINIKEN, UNIVERSITETSSJUKHUSET I LUND



— ASCO 2006 ATLANTA —

Bröstcancer

Årets ASCO var något av ett mellanår på bröstsidan. Den största nyheten var kanske att lapatinib i kombination med capecitabin har visat sig vara effektiv mot spridd HER2-positiv bröstcancer som sviktat på trastuzumab. Referatet är gjort av överläkare **Elisabet Lidbrink**, Radiumhemmet Karolinska Universitetssjukhuset.

BARA FÅ NYHETER I BRÖSTBEHANDLING

Flera föredrag berörde ett av USA:s största problem: populationens kontinuerligt stigande BMI. Samtidigt som man hela tiden förbättrar behandlingen av cancersjukdomar med nya effektiva droger försämras hälsoläget dramatiskt med ökande BMI. Den utmärkta och hjälpsamma personalen på konferensen var klara exempel på högt BMI, många var extremt överviktiga.

Möjligheterna till motion var ganska begränsade i staden, inga löpspår utan joggningsbana fick ske på hård betong i hetan. Alla åker bil, själv irrade jag bort mig i virrvarret mellan bilstråken när jag gav mig ut och sprang och lyckades knappt komma hem.

LIVSSTILSFAKTORER

Livsstilen har betydelse för bröstcancerprognosen. Det är svårt att genomföra randomiserade studier av olika dieter,

men i en nyligen publicerad studie kunde man visa att kvinnor som randomiserats till lågt fettintag hade signifikant lägre risk för återfall. Det finns mer än femtio publicerade studier om fetma och bröstcancerprognos. I en metaanalys av studier publicerade före 1990 fann man ökad risk för återfall med en faktor 1,91 och en ökad dödsrisk med en faktor 1,6 för kvinnor med BMI över 30. En annan viktig fråga är om fetma försämrar resultaten av sedvanlig adjuvant bröstcancerbehandling, två studier, en med tamoxifen och en med antracyclinbehandling, kunde inte visa indikation på detta. Ingen har ännu undersökt fetmans betydelse för aromatashämmarbehandling så fler studier behövs.

Många kvinnor går upp i vikt några kilo under pågående adjuvantbehandling. Denna ogynnsamma viktuppgång betingas av ökad fettmassa i kombina-

tion med minskad muskelmassa. En viktuppgång på mer än fem kg under pågående behandling är förenad med sämre bröstcancerprognos.

Från tidigare studier har man visat att fysisk aktivitet minskar risken för insjuknande i bröstcancer. Fysisk aktivitet under pågående adjuvantbehandling har i den kända Nurses Health-studien visat sig sänka risken för död i bröstcancer med 50 procent. Motionen i detta fall bestod av 3–5 timmars måttligt promenerande.

Det finns en mängd hypoteser varför fetma försämrar prognosen vid bröstcancer. Feta kvinnor har oftare mer avancerade stadier av sjukdomen. De har större bröst och kanske därför svårare att hitta sin tumör? Svårigheter föreligger att dosera de adjuvanta behandlingarna adekvat, bidragande till eventuell underdos? Feta kvinnor har högre nivåer av fritt

österogen och lägre nivåer av sexhormonbindande globulin. De har högt insulin vilket kan leda till aktivering av tyrosinkinasreceptorer vilket i sin tur leder till signaler till cellkärnan och ökad replikation av cancerceller.

Leptin är ett neuroendokrint hormon och en biomarkör för fetma, en produkt av fettmagenen. Leptin stimulerar celltillväxt och invasion. Fortfarande handlar det dock bara om hypoteser och många fler studier behövs för att få svar på frågorna.

Vad kan patienten göra själv?

Under och efter adjuvant behandling bör patienten få råd och uppmuntran att kontinuerligt träna och att hålla en klok diet. Det kan tyckas märkligt att det satsas så lite på att dessa enkla råd effektueras. Kom-igång-grupper och recept på träning och hjälp av dietist är en bra början.

Kontinuerlig viktkontroll under och efter pågående behandling borde vara en självklarhet.

Att försöka förbättra prognosen för patienten med dessa enkla billiga åtgärder som dessutom leder till minskad risk för andra sjukdomar och höjer livskvalitet borde vara ett måste. (Referat från Educational session: Lifestyle and breastcancer prognosis)

ATT FÖRHINDRA BRÖSTCANCER

På ASCO delas en hel del priser och plaketter ut. En av dem som blev uppmärksammas var Craig Jordan, Fox Chase cancer center. Han erhöll 2006 års American Cancer Society Award för sin mångåriga forskning om tamoxifen och raloxifen. Han räknas som tamoxifenets "fader" och publicerade sitt första arbete 1974. Han fann då att tamoxifen kunde förhindra bröstcancer hos råttor, och att drogen förhindrade bindning av östrogen till östrogenreceptorer.

De första resultaten av tamoxifenstudier var dock nedslående. Det var först när man insåg att behandlingen måste ges till rätt population, det vill säga till dem med hormonreceptorpositiv bröstcancer som man såg positiva resultat. I dagens läge tror man att tamoxifen räddat livet på en halv miljon kvinnor i världen.

Jordan deltog i de första studierna med raloxifen 1980 och fann att drogen bevarade bentätheten och förhindrade uppkomst av bröstcancer hos oophorektomerade råttor. Det var starten på utvecklingen av selektiva estrogenreceptormodulerare (SERM). Det finns nu fem olika SERM som testas i kliniska prövningar i syfte att minska osteoporos. Som positiv bieffekt minskar de

också risken för bröstcancer och livmodercancer. Kanske har de också en skyddande effekt mot utvecklingen av kranskärtsjukdomar.

Jordan är hjärnan bakom STAR-studien (NSABP P-2) som presenterades efter hans Memorialföreläsning. Postmenopausala kvinnor med ökad risk för bröstcancer randomiserades blint till tamoxifen 20 mg per dag i 5 år eller raloxifen 60 mg per dag i 5 år. Primärt studiemått var att undersöka raloxifens förmåga att reducera antalet invasiva bröstcancertumörer jämfört med tamoxifen. Sekundära studiemått var cancer in situ, livmodercancer, ischemisk hjärtsjukdom och frakturer i höft, rygg och ankel.

19 747 kvinnor ingick i studien. Medeluppföljningstiden var 47,3 månader. Tre fjärdedelar av kvinnorna fyllde i livskvalitets- och biverkningsformulär.

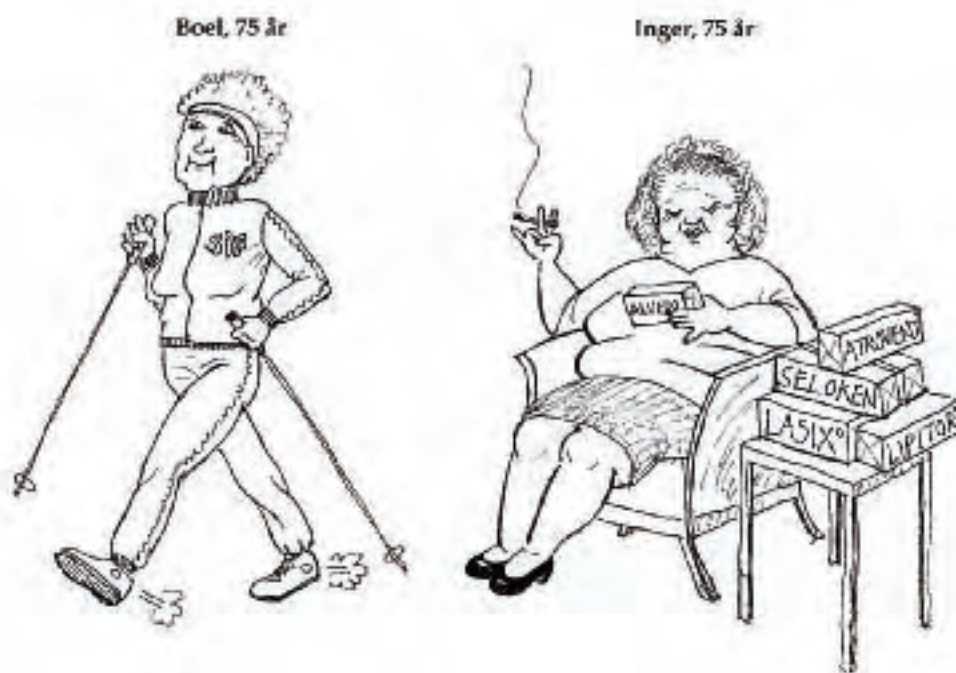
De raloxifenbehandlade kvinnorna fick signifikant mer biverkningar i form av muskel- och skelettvärk, dyspareuni och viktuppgång. De tamoxifenbehandlade kvinnorna fick mer vallningar, benkramper och gynekologiska problem. Den kumulativa incidensen (antal bröstcancerfall/1000 kvinnor) av invasiv cancer var likvärdig i grupperna: 163 kvinnor i tamoxifen- och 168 i raloxifen-gruppen.

Detta skall jämföras med det förväntade värdet som var 312. Det var dock fler fall av cancer in situ i raloxifengruppen än i tamoxifengruppen (80 mot 57). Någon vettig förklaring till denna skillnad presenterades inte. Studieresultaten bekräftar att raloxifen skulle kunna ha en plats i behandling av kvinnor med hög risk för bröstcancer och detta är något den svenska bröstcancergruppen borde ta ställning till framöver.

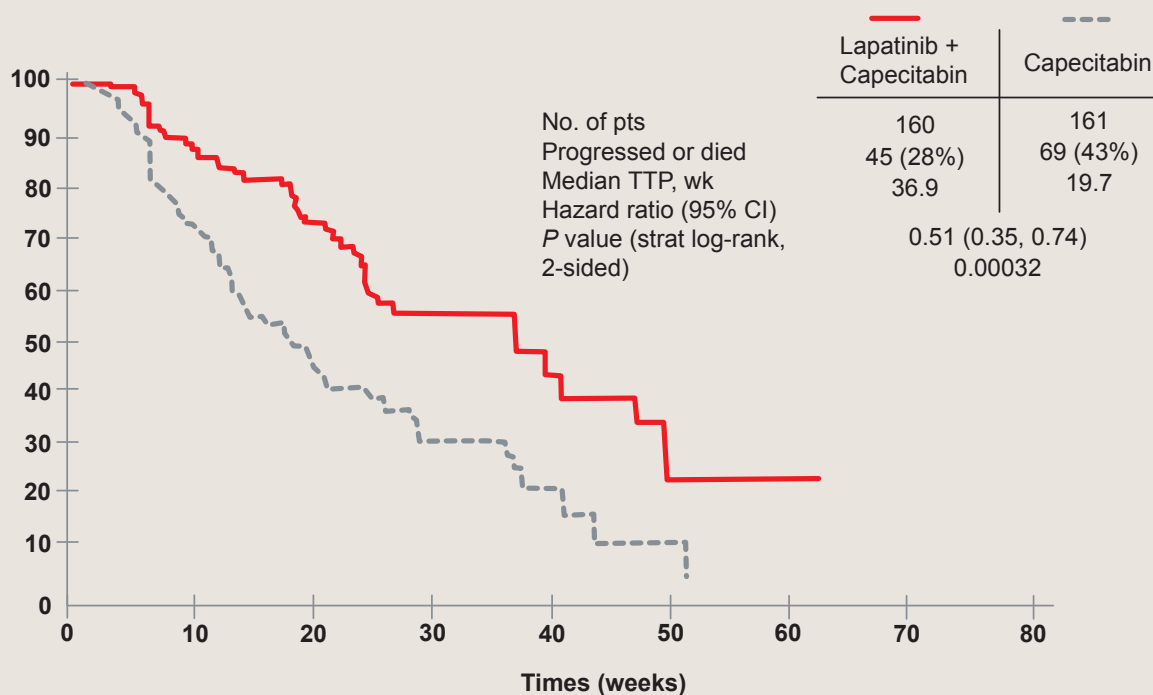
STORA KONSEKVENSER

Dennis J Slamon erhöll 2006 års Karnofsky Memorial Award. Han höll en lysande Karnofskyföreläsning över den spännande historien om trastuzumab. Det var Slamon och hans kollegor på UCLA som i sitt idoga arbete, delvis i motvind, utvecklade trastuzumab, den första målriktade drogen mot HER2-positiv bröstcancer.

För framtidens cancerbehandling gäller det att attackera cancers genetiska



Time to progression - ITT population



rötter och få fram effektivare, målrikade behandlingar med minimal toxicitet och maximal effekt. Slamon är en i högsta grad aktiv forskare med många nya projekt på gång bland annat med behandling för kvinnor med både bröst- och äggstockscancer. Han avslutade sin föreläsning med en eloge till de tjugo kvinnor som deltog i den allra första trastuzumabstudien 1992.

ASCO-mötet 2005 stora nyhet var de positiva interimresultat från tre av de adjuvanta trastuzumabstudierna. Resultaten har fått stora konsekvenser. I Sverige är det sedan dess standard att erbjuda ett års trastuzumabbehandling till kemoterapibehandlade kvinnor med tidig bröstcancer.

Sedan dess har ytterligare två studier som bekräftat de gynsamma resultaten presenterats: BCIRG 006 och FinHer. Fler än 13 000 patienter ingår i de fem studierna men fortfarande är det många kvinnor som inte ingår i de presenterade analyserna. Man väntar på ytterligare resultat, bland annat på två årsarmen i HERA-studien. Den viktiga frågan "När skall adjuvant trastuzumabbehandling påbörjas i relation till den adjuvanta

kemoterapi?" är fortfarande obesvarad, och troligen får man aldrig något säkert svar på den. Anledningen är alla olikheter i studiernas design.

Genom studier av trastuzumabbehandling vid spridd bröstcancer vet man att resistens kan uppstå och en del kvinnor får återfall trots adjuvant behandling. Intressanta resultat från NSABP-B31-studien har visat att patienter med cMyc-coamplifierade tumörer verkar ha den största nyttan av trastuzumab. Detta kan möjligen bero på att trastuzumab kan sätta igång den apoptotiska funktionen av cMyc.

Oavsett orsaken till uppkomst av resistens mot trastuzumab har det inte funnits mycket att erbjuda en kvinna med tillväxande metastaser som inte längre svarar på trastuzumab i kombination med kemoterapi. Det var därför glädjande att se resultaten av lapatinibstudien EGF 103009. I den här studien jämfördes lapatinib och capecitabin mot enbart capecitabin till kvinnor med trastuzumabresistent lokalt avancerad eller metastatisk bröstcancer.

Lapatinib är en liten molekyl som binder till erbB-1 och erbB-2 och på så sätt

blockerar signalen genom dessas homo- och heterodimerer. Sådan dubbelblockering av signalen är troligen mer effektiv än den enkelblockering som sker vid trastuzumabbehandling. Bröstcancer-cellinjer som är trastuzumabresistenta har visat sig vara känsliga för lapatinib.

Inaktivering av EGF-receptorn har visat sig potentiella effekten av capecitabin. Studien omfattade 528 kvinnor och i den aktuella interimanalysen var 321 kvinnor uppföljda. 160 hade erhållit lapatinib och capecitabin och 161 capecitabin. Resultaten var anmärkningsvärt goda för kombinationen. Tid till sjukdomsprogress (primary endpoint) visade en fyra månaders förlängd tid till sjukdomsprogress med lapatinib (HR 0,51 $p=0,00016$) från 4,5 månader till 8,5 månader. Biverkningarna var måttliga. Lapatinib är en liten molekyl och passerar blod-hjärnbarriären, vilket ökar intresset för drogen. Tanken att förhindra hjärnmetastaser som utgör ett terapeutiskt svårt problem vid HER2-positiv bröstcancer gör det lockande att testa substansen i ett tidigare skede. Sådana studier är på väg.

I ett "late breaking abstract" presenterades BCIRG 007, som är en jämförelse mellan standardbehandlingen trastuzumab/docetaxel och trastuzumab/docetaxel/carboplatin vid spridd HER2-positiv bröstcancer. 263 kvinnor ingick i denna randomiserade fas III-studie. Studien var negativ så till vida att tillägget av carboplatin inte gjorde någon nytta visavi tid till sjukdomsprogress men biverkningsprofilen skiljde sig med mer nervpåverkan, muskelsmär, hjärtpåverkan och infektioner för trastuzumab/docetaxel-gruppen och mer illamående för den andra gruppen.

Det är viktigt att inte bara positiva studier får uppmärksamhet. Presentation av en negativ studie som denna är betydelsefull och kan underlätta val av terapi i syfte att undvika vissa biverkningar beroende på vilken patient man

har framför sig. En kvinna som tidigare fått maximal dos av antracyclin bör således hellre erbjudas trastuzumab/docetaxel/carboplatin med tanke på kombinationens lägre hjärttoxicitet.

INTRESSANT NY ANTIKROPP

Inga stora nyheter kan rapporteras för övrigt. En hel del föreläsningar handlade om biverkningar av cancerbehandling och hur man minskar risken för dessa. Benskröhet är ett växande problem i och med den vidare användningen av adjuvanta aromatashämmare. Det finns en oklarhet i hur kvinnor som får aromatashämmare skall monitoreras och behandlas.

Glädjande resultat från långtidsuppföljning i ATAC-studien visade att ingen kvinna med från början normalt skelett blev osteoporotisk av fem års anastrozolebehandling. Det skulle troligen räcka

att instruera dessa kvinnor om god kosthållning med mjölkprodukter, motion och att avstå från rökning.

Av de kvinnor som var osteopena vid start utvecklade fem procent osteoporos i anastrozolegruppen jämfört med en procent i tamoxifengruppen. Det fanns inga från början osteoporotiska kvinnor med i studien men personligen tror jag att jag skulle föredra att erbjuda en sådan person tamoxifen direkt och avstå från aromatashämmare.

En ny lovande antikropp, densumab, har testas mot skelettmetastaserande bröstcancer. Densumab gav en snabb och kvarstående hämning av bennedbrytningen. Intressant preparat som säkert kommer att komma upp på tapeten igen.

ELISABET LIDBRINK, ÖVERLÄKARE RADIUMHEMMET KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET



ERBITUX®
CETUXIMAB

Blocks EGFR – opens new options

Locally advanced head and neck cancer¹

ERBITUX plus radiotherapy
significantly prolongs survival³

- ERBITUX plus radiotherapy demonstrates a significant increase in median overall survival of nearly 20 months (49.0 vs 29.3 months)^{3,4}
- ERBITUX does not significantly increase radiotherapy-related side effects⁴
- ERBITUX – a highly specific IgG1 monoclonal antibody that blocks the Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)

Now
approved
for head
and neck
cancer²

Merck Oncology | Targeting Cancer for Better Lives

Erbitux® • E. Merck AB • Infusionsvätska, lösning 2 mg/ml FRx • Antineoplastiskt medel, monoklonala antikroppar L01XC06

Deklaration. 1 ml infusionsvätska innehåller: Cetuximab 2 mg, natriumdivätefosfat, dinatriumfosfat, natriumklorid, vatten för injektionsvätskor. **Indikationer.** Erbitux i kombination med irinotekan, är indicerat för behandling av patienter med epidermal tillväxtfaktorreceptor (EGFR)-positiv metastaserande kolorektalcancer efter terapivikt med cytotoxisk behandling innehållande irinotekan. Erbitux i kombination med radioterapi, är indicerat för behandling av patienter med lokalt avancerad huvud-halscancer (skivepitel). **Varningar och försiktighet.** Endast patienter utan signifikant njur- och leverfunktionsnedsättning har studerats hittills (serumkreatinin $\leq 1,5$ gånger, transaminaser ≤ 5 gånger och bilirubin $\leq 1,5$ gånger den övre gränsen för normalvärdena). Cetuximab har inte studerats hos patienter med en eller flera av följande laboratorieparametrar: hemoglobin < 90 g/l, leukocyter $< 3 \times 10^9$ /l, absolut neutrofilantal $< 1,5 \times 10^9$ /l, trombocyter $< 100 \times 10^9$ /l. Säkerhet och effekt av cetuximab har inte fastställts hos barn. Erfarenhet av cetuximab i kombination med radioterapi vid kolorektalcancer är begränsad. E. Merck AB, Box 24084, 104 50 Stockholm, Sverige, Telefon 08-545 669 70, www.merck.de, www.erbitux.com, www.tarmcancer.nu

¹ squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN)

² in combination with radiotherapy for locally advanced SCCHN

³ vs radiotherapy alone

⁴ Bonner et al. Radiotherapy plus Cetuximab for Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. N Engl J Med 2006; 354(6):567-78

För övrig information se www.fass.se

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



ASCO 2006 ATLANTA

Lungcancer

Biologisk målinriktad behandling INGER HOPP

Årets ASCO-kongress om lungcancer omfattade hela 25 muntliga presentationer, 50 posterdiskussioner och 148 posterabstracts utöver 8 olika "education sessions" och 2 "clinical science symposia". Överläkare **Christer Sederholm**, universitetssjukhuset i Linköping, har gjort ett urval bland de viktigaste presentationerna inom terapiområdet lungcancer.

En föreläsning (abstract 7007) presenterades en uppdatering av CALGB-studien 9633 adjuvant kemoterapi stadium IB med paclitaxel och karboplatin efter radikal operation. Den rapporterades som positiv vid ASCO 2004 men vid fortsatt uppföljning har den blivit den negativ. Den aktuella analysen är fortfarande preliminär (134 av 150 dödsfall hade inträffat för slutlig analys) och visar ingen signifikant förbättring av överlevnaden med adjuvant paclitaxel och karboplatin (HR 0,80; 95 procent CI 0,60–1,07; $p=0,10$).

Däremot ses fortfarande en signifikant bättre sjukdomsfri överlevnad ($p=0,027$) liksom överlevnad vid två och tre år (79 mot 70 procent) men ingen skillnad vid fem år (60 mot 57 procent).

En viktig metaanalys av adjuvant kemoterapi vid radikalt resecerad lungcancer stadium I–III presenterades (abstract 7008). Den omfattade 4 584 patienter från de fem största randomiserade studierna (ALPI, ANITA, BLT, IALT och JBR 10) som genomförts efter metaanalysen från 1995. Den nya metaanalysen visar en signifikant överlevnadsfördel för cisplatin-baserad adjuvant kemoterapi (HR för död 0,89; CI 0,82–0,96;

$p<0,005$) motsvarande en absolut överlevnadsförbättring vid fem år på 5,3 procent.

På samma sätt var sjukdomsfri överlevnad signifikant bättre. Överlevnadsförbättringen är stadieberoende och ses definitivt i stadium II och III (HR 0,83) men ej i stadium IA och IB (HR 1,41 respektive 0,93). I stadium IA snarast en negativ effekt av adjuvant kemoterapi (95 procent; CI 0,96–2,09) och i stadium IB enbart en trend till bättre överlevnad (95 procent, CI 0,78–1,10).

Stadium IA utgjorde dock bara 8 procent av studiepopulationen, varav enbart

13 procent erhöll den bästa kombinationen cisplatin plus vinorelbin. Ingen interaktion noterades med kön eller ålder (låg andel, 9 procent av studiepopulationen >70 år).

Cisplatin plus vinorelbin förefaller vara den effektivaste kombinationen med HR 0,8 och signifikant bättre jämfört med övriga kombinationer, vilket dock inte kan uteslutas bero på högre protokollados av cisplatin i vinorelbinarmarna (totaldos Cisplatin 320–400 mg/kvm). Det bör också påpekas att övriga kombinationer exempelvis cisplatin plus etoposid inte visade signifikanta HR.

En föreläsning (abstract 7009) presenterade en retrospektiv subgruppsanalys av studien JBR 10 avseende ålder och adjuvant kemoterapi. Äldre definierades som >65 år (medianåldern i adjuvantstudierna ligger på omkring 60 år). Analysen baseras på 155 äldre patienter och man noterade en signifikant bättre överlevnad jämfört med observation efter radikal lungkirurgi i stadium IB och II (HR 0,61; $p=0,04$) till förmån för adjuvant kemoterapi med cisplatin och vinorelbin trots lägre dosintensitet och performancestatus jämfört med yngre, däremot ingen signifikant skillnad i toxicitet.

Femårsöverlevnaden var markant högre, 66 respektive 46 procent. Å andra sidan noterades en negativ effekt av adjuvant kemoterapi inom åldersgruppen >75 år baserat på ett litet antal patienter (11 respektive 12 patienter) och denna åldersgrupp fordrar ytterligare studier.

VILKA SLUTSATSER KAN DRAS?

CALGB-studien stadium IB är negativ antingen beroende på underdimensionering, fel stadium eller fel drog (Carboplatin). Metaanalysen liksom IALT, ANITA och JBR 10-studierna visar sammantaget en signifikant överlevnadsfördel för Cisplatinbaserad adjuvant kemoterapi inom stadium II och III.

Däremot ses ingen positiv effekt inom stadium IA och effekten inom stadium IB är fortfarande oklar (ej signifikant i metaanalysen, enbart trend till bättre överlevnad). Överlevnadsvinsten är fullt ut i nivå med adjuvant kemoterapi vid bröst och colorectalcancer och skulle globalt bota cirka 7 000 lungcancerpatienter per år. Motsvarande siffra nationellt är cirka 20–30 botade patienter per år.

Adjuvant kemoterapi bör därför sna-

rast fullt ut implementeras nationellt och evidensbaserad behandling är cisplatin plus vinorelbin i fyra kurer inom stadium II och III, förutsatt att performance-status är tillräckligt bra. I och med den negativa CALGB-studien finns det ingen evidens för att byta ut cisplatin mot carboplatin.

Ålder per se bör ej vara selektionsfaktor upp till 75 år utan i stället performance-status och comorbiditet. Överlevnadsvinsten hos äldre >65 år på 20 procent vid 5 år i JBR 10-studien är slående och äldre i god performance-status bör därför definitivt erbjudas möjligheten av ökad bot med adjuvant cisplatinbaserad kemoterapi.

En föreläsning (abstrakt 7010) presenterade en spännande validering av ERCC1 (Excision Repair Cross Complementing 1) inom IALT-studien som prognostisk och prediktiv markör.

ERCC1 är ett enzym inom "nucleotide excision repair (NER) pathway", vilket är essentiellt för reparation av DNA-addukter inducerade av exempelvis droger med alkyliserande effekt, som platinum. Proteinet påvisades på paraffin-

bäddat material med immunhistokemi. Analysen kunde utföras på totalt 761 patienter (IALT totalt 1,867 patienter). Patienter med ERCC1-negativa tumörer randomiserade till adjuvant cisplatinbaserad kemoterapi uppvisade signifikant bättre överlevnad (HR 0,67; $p < 0,006$), däremot sågs ingen överlevnadsfördel jämfört med kontrollarmen vid ERCC1-positiva tumörer. Intressant nog fann man en högst signifikant ($p < 0,008$) överlevnadsfördel för ERCC1-positiva tumörer i kontrollarmen utan postoperativ intervention. ERCC1 förefaller således preliminärt kunna fungera både som en prognostisk och prediktiv markör vid resecerad lungcancer.

CISCA var en kliniskt viktig metaanalys (abstrakt 7011) baserad på individuella uppdaterade patientdata omfattande 2 968 patienter jämförande cisplatin och carboplatinbaserad första linjens kemoterapi vid avancerad NSCLC. Inte oväntat var respons signifikant högre i cisplatingruppen (30 mot 24 procent). Skillnaden i överlevnad var dock inte signifikant mellan de två grupperna, däremot var det en tydlig trend till förmån

Den skyddande barriären...

PhaSeal®
Protects those who care™

...gör att du själv enkelt kan
kontrollera att din säkerhet.

Din säkerhet – se den, hör den, upplev den.

för cisplatin (HR 1,07; 95 procent CI 0,99–1,15; $p=0,101$).

Carboplatin var således associerad med en 7 procent högre relativ risk för död, motsvarande en absolut minskning av överlevnaden vid ett år på 3 procent (34 mot 37 procent) och minskad medianöverlevnad 8,4 månader mot 9,1 månader.

Däremot var överlevnaden signifikant högre till förmån för cisplatin vid kombination med tredje generationens cytostatika (80 procent av studiepopulationen) och vid icke-skvamös lungcancer (HR 1,11 respektive 1,12; $p=0,026$).

Metaanalysen CISCA baserad på individuella uppdaterade patientdata är konsistent med Hottas tidigare metaanalys baserad på publicerade data och ger ytterligare ett starkt stöd för att välja cisplatin framför carboplatin vid adjuvant kemoterapi vid radikalt resecerad lungcancer stadium II och III.

Terapitraditionen i Sverige är starkt carboplatinbaserad och denna högkvalitativa metaanalys påfordrar därför eftertanke.

Det är rimligt utifrån nyvunnen evidens att rekommendera cisplatin i kombination med tredje generationens cytostatika (vinorelbin, gemcitabine eller docetaxel) i behandlingssituationer med kurativ potential, det vill säga neoadjuvant och adjuvant kemoterapi vid resektabel lungcancer och kemoradioterapi vid lokalt avancerad icke resektabel lungcancer.

Palliativ kemoterapi vid avancerad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) är en balansgång mellan den modesta överlevnadsförlängningen med cisplatinbaserad kemoterapi och ökad cisplatininducerad toxicitet jämfört med carboplatin. Baserad på metaanalysen förefaller det rimligt att rekommendera cisplatin till något yngre patienter med god performance-status och utan allvarlig comorbiditet och reservera carboplatin till övriga.

BIOLOGISK MÅLINRIKTAD TERAPI

I övrigt var fokus inriktat på olika biologiska prognostiska och prediktiva markörer och biologisk målriktad terapi.

Genprofilering (abstract 7026) av resecerade tumörer tycks med hög grad av precision identifiera risk för tidigt återfall och potentiellt bättre kunna selek-

tera patienter för adjuvant kemoterapi jämfört med konventionell stadiindelning. Lågt tumöruttryck av ERCC1 (excision repair cross complementing 1) och RRM1 (ribonucleotid reductas M1) predikterar för ökad respons och överlevnad vid behandling med cisplatin respektive gemcitabine (abstract 7010 och 7054).

På samma sätt förefaller aktiverande genmutation exon 19 och 21 plus genamplifiering av EGFR prediktera såväl hög respons som förlängd överlevnad vid behandling med tyrosinkinashämmare riktad mot EGFR (abstract 7003, 7020, 7023, 7072, 7073, 7075, 7076). Däremot förefaller K-ras mutation prediktera resistens för erlotinib (abstract 7005, 7003).

Abstract 7003 utvärderade prospektivt olika prediktiva markörer vid BAC-tumörer som behandlats med erlotinib inom ramen för en fas II-studie och fann en provokativ respons på 80 procent och medianöverlevnad på 34,9 månader vid adenocarcinom/BAC-tumörer med förekomst av både aktiverande genmutation och ökad genamplifiering.

Låga koncentrationer i plasma av ICAM (intercellulär adhesionsmolekyl-1) var både prediktiv för respons och överlevnad med kemoterapi och för en signifikant ökad sjukdomsfri överlevnad med tillägg av bevacizumab (abstract 7027). Studien var en prospektiv analys av biologiska markörer inom den randomiserade fas III-studien (E 4599) som visade en överlevnadsvinst med bevacizumab som tillägg till carboplatin plus paclitaxel vid första linjens behandling av avancerad NSCLC.

Vi börjar ana en ny era med individualiserad terapi baserad på biologiska såväl som prognostiska interventionella prediktiva markörer.

Flera presentationer visade preliminära hoppande resultat med biologisk målriktad terapi såsom angiogeneshämmare, multitarget-molekyler och eicosanid-modulering.

Sorafenib (abstract 7002) och sunitinib (abstract 7001) är perorala angiogenesinhibitorer, som visade lovande effekt i fas II-studier vid avancerad cytostatikabehandlad NSCLC och fas III-studier är under planering.

ZD 6474 (abstract 7000, 7016 och 7067) är en peroral multitarget-molekyl, som inhiberar tyrosinkinaser för VEGF-, EGF- och RET-receptorer, som i en randomiserad fas II-studie ökade progressionsfri överlevnad med 50 procent i kombination med docetaxel jämfört med singelbehandling med docetaxel vid refraktär avancerad NSCLC.

Abstract 7015 utvärderade cetuximab, en monoklonal antikropp mot EGFR och fann att concomitant behandling med kemoterapi är effektivare än sekvensiell med kemoterapi följt av cetuximab. En trearmad fas III-studie planeras som ska jämföra kemoterapi med eller utan tillägg av cetuximab respektive bevacizumab.

I en randomiserad fas II-studie (abstract 7062) utvärderades andra linjens behandling vid avancerad NSCLC med kemoterapi (docetaxel eller pemetrexed), kemoterapi plus bevacizumab samt bevacizumab plus erlotinib. Den visade en tydlig trend till förmån för bevacizumab kombinerat med antingen kemoterapi eller erlotinib. Progressionsfri överlevnad vid 6 månader var drygt 30 procent för bevacizumab plus kemoterapi och bevacizumab plus erlotinib jämfört med drygt 20 procent för andra linjens kemoterapi.

Toxicitetsprofilen favoriserade kombinationen av biologisk målriktad terapi i denna hypotesgenererande fas II-studie.

FÖRHOPPNING INFÖR FRAMTIDEN

Genomgående betonades på årets ASCO, att lungcancer dödar fler patienter än bröst-, colorectal- och prostatacancer tillsammans, samtidigt som den ekonomiska forskningsstilldelningen för lungcancer är jämförelsevis påfallande låg. Den absolut viktigaste åtgärden för att minska lungcancermortaliteten är aktiv intervention för minskad rökning i samhället, men också oförtrutet sökande efter förbättrad terapi särskilt som andelen före detta rökare bland lungcancerpopulationen är i stadigt stigande.

Årets ASCO inger förhoppning om att biologisk målriktad terapi inom en relativt nära framtid kommer att medföra ytterligare terapeutiska framsteg vid denna svårbehandlade cancerform.

CHRISTER SEDERHOLM, ÖVERLÄKARE LUNGMEDICINSKA KLINIKEN, UNIVERSITETSSJUKHUSET I LINKÖPING

ASCO 2006 ATLANTA

Urologisk cancer

Inga stora nyheter inom urologisk cancer

NJURCANCER

Den vanligaste formen av njurcancer är klarcells-cancer, som i sin hereditära form har en mutation i von Hippel-Lindau (VHL)-genen, vilket är en tumörsuppressorgen belägen på korta armen av kromosom tre. Denna gen är också inaktiverad i 65–80 procent av sporadiska klarcells-cancrar.

Detta resulterar i en ackumulation av HIF (hypoxia-inducible factors). HIF är en transkriptionsfaktor som reglerar de nedströms liggande generna VEGF, GLUT-1, PDGF, EGFR och TGF α . Om HIF ackumuleras leder detta till överuttryck av dessa gener, med kraftig cellproliferation och metastasering som följd. Olika forskningslaboratorier har tillsammans med industrin tagit fram specifika hämmare av dessa tillväxtfaktorer.

Bevacizumab har i fas I/II-studier uppvisat cirka 10 procent partiell respons hos patienter med generaliserad njurcancer, och avsevärt förlängd tid till progression.

I kombination med erlotinib, en tyrosinkinashämmare (TKI) uppnår man 25 procent OR (objektiv respons) och dessutom 61 procent SD (stabil sjukdom). Med tillägg av imatinib, en hämmare av

PDGF-R och c-kit, kan man uppnå ännu bättre responssiffror.

MULTITARGET TKI:ER

Sorafenib är en ny oral hämmare av tumörcellsproliferation och angiogenes. Den var ursprungligen designad som en c-RAP-hämmare, men påverkar också andra tyrosinkinaserceptorer involverade i angiogenesen, såsom VEGFR2, VEGFR3 och PDGF-R.

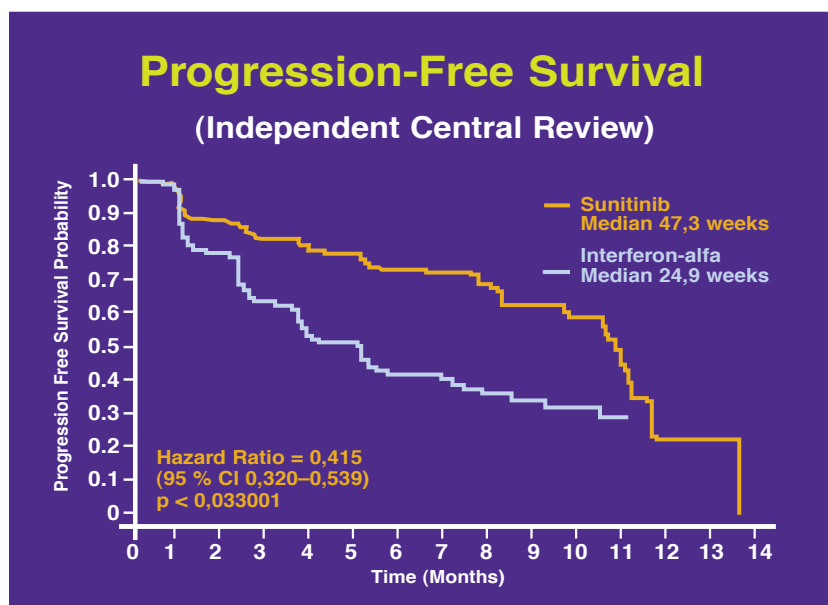
Sunitinib är en oral multitarget-tyrosinkinashämmare av VEGF-R-1,2 och 3, PDGF-R, KIT och FLT-3 med antiangiogenetisk och antitumoral effekt.

En fas III-studie presenterades på en "plenary session" av Motzer (LBA3, late breaking abstract), där 750 patienter med metastatisk njurcancer randomiserades mellan standardbehandlingen interferon-alfa och sunitinib. Progressionsfri överlevnad (PFS), som var det primära studiemåttet, var i median elva månader för sunitinib jämfört med fem månader för interferon ($p < 0.000001$).

Efter elva månader "dyker" emellertid sunitinibkurvan betänkligt och med ytterligare uppföljning korsar kurvorna kanske varandra, så vi får väl vara lite försiktiga med tolkningen på lång sikt, trots allt! Medianöverlevnaden, OS, har

Årets möte kan betraktas som ett mellanårsmöte utan stora och sensationella nyheter inom området urologisk cancer. Men en ny multitarget-tyrosinkinashämmare, sunitinib, uppmärksammades. Sunitinib, som förbättrar överlevnaden vid generaliserad njurcancer, är godkänd av den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA. Referat av överläkare **Anders Ask**, universitetssjukhuset i Lund ur "rapport från ASCO 2006" från Novartis Oncology.

ännu inte uppnåtts för någondera armen. Andelen som svarar på behandling (RR, relativ respons) enligt RECIST (Respons Evaluation Criteria in Solid Tumors) var signifikant bättre för sunitinib: 31 procent jämfört med 6 procent ($p < 0.000001$). Biverkningar med sunitinib är trötthet, diarré, och illamående, men det var färre patienter i sunitinibarmen som avbröt behandlingen på grund av biverkningar: åtta procent jämfört med 13 procent i interferonarmen. Den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA godkände sunitinib för behandling av metastaserande njurcancer i januari i år.



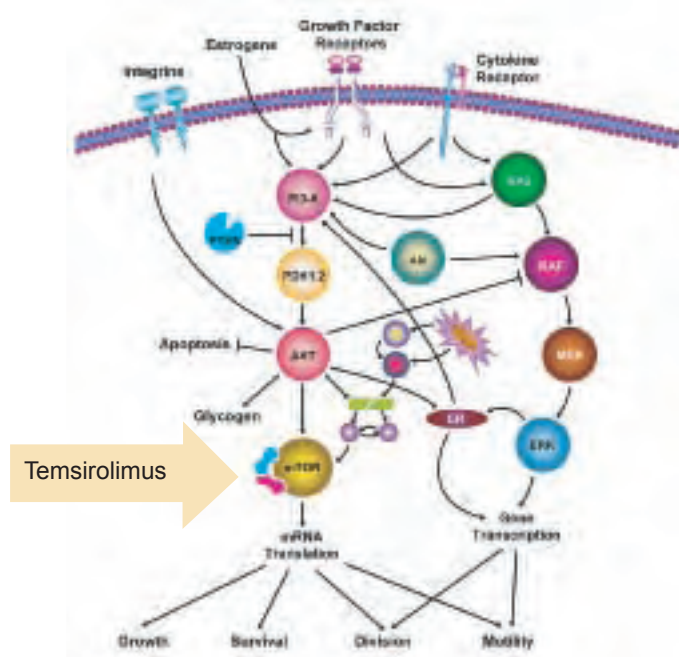
Progressionsfri överlevnad vid generaliserad njurcancer behandlad med Sorafinib vs. Interferon. En fas III-studie. Bild från "– ASCO 2006 – snabbrapport från svenska specialister". Publicerad med tillstånd av Novartis Sverige AB.

MTOR-KINASHÄMMARE

Temsirolimus är en specifik hämmare av mTOR-kinas, som är inblandad i den intracellulära signaleringsvägen genom cellen och påverkar proliferation och överlevnad. mTOR kontrollerar translationen av HIF. En uppreglering ger ökad angiogenes.

Vid samma "plenary session" presenterade Hudes (LBA4), en studie där 626 patienter med generaliserad njurcancer randomiserats i tre armar till antingen temsirolimus eller interferon enbart eller kombinationen av de två drogerna. Hudes rapporterade 49 procent ökning i medianöverlevnad av behandling med temsirolimus jämfört med interferon: 10,9 månader jämfört med 7,3 månader. Kombinationsarmen hade en medianöverlevnad på 8,4 månader. Mediantiden för progressionsfri överlevnad var i de båda temsirolimusarmarna 3,7 månader jämfört med 1,9 månader för interferon-armen. Temsirolimus tolererades bättre av patienterna än interferon. Biverkningar av Temsirolimus är framför allt asteni, anemi, illamående, dyspné och hudutslag. I en efterföljande diskussion framhöll Michal Atkins att "I believe June 4, 2006, will go down as a banner day for renal cell cancer patients, families, clinicians, and investigators". Den som lever får se!

Temsirolimus attack på mTOR



Temsirolimus – en mTOR-kinas-hämmare – angreppspunkt i cellens signaleringsväg. Bild från "– ASCO 2006 – snabbrapport från svenska specialister". Publicerad med tillstånd av Novartis Sverige AB.

ANDERS ASK, ÖVERLÄKARE, ONKOLOGKLINIKEN, UNIVERSITETSSJUKHUSET I LUND



— ASCO 2006 ATLANTA —

Gastrointestinal cancer

Inga kioskvältare på GI-sidan i år!

Vid de senaste årens ASCO-kongresser har den gastrointestinala onkologin blivit bortskämd med nya banbrytande studier som haft stor betydelse för den kliniska vardagen.

Årets ASCO-möte hade på GI-sidan mera prägeln av "förbättring av redan etablerade behandlingar".

Nedan följer ett urval gjort av överläkare **Anders Johnsson**, universitetssjukhuset i Lund ur "rapport från ASCO 2006" från Novartis Oncology.

ESOFAGUSCANCER

Vilken är den optimala behandlingen av resektabel esofaguscancer? Kirurgi, strålbehandling eller cytostatika, var för sig eller i kombination? Två studier som belyser denna fråga presenterades. I den amerikanska CALGB 9781-studien (abstrakt 4013) randomiserades patienter till kirurgi direkt eller efter förbehandling med radiokemoterapi bestående av cisplatin, 5-FU (5-fluorouracil) och 50,4 Gy på 28 fraktioner.

På grund av låg inklusionstakt stängdes studien i förtid med enbart 56 patienter, men trots detta fann man klart förlängd medianöverlevnad, från 1,8 till 4,5 år vid kombinationsbehandling. I den efterföljande diskussionen menade dr Ariane Forastiere, John Hopkins sjuk-

hus I Baltimore att "Trimodality treatment with chemoradiation followed by surgery should now be the standard of care in the US".

I en randomiserad kinesisk studie (abstrakt 4013) jämfördes kirurgi med 68 Gy strålbehandling vid resektabel esofaguscancer hos 269 patienter med högre frekvens lokalrecidiv i strålbehandlingsgruppen (57 procent) än bland de opererade (28 procent), men utan överlevnadsskillnad mellan grupperna. Dock var hela 35 procent av patienterna i båda grupperna i livet efter fem år.

Hur extensiv lymfkörtelutrymning skall göras vid operation av ventrikeltumor? Mitsuru Sasako, National Cancer Center Hospital, Tokyo, presenterade resultaten från en japansk studie (abstrakt

4015) på 523 patienter som randomiserades till antingen D2-resektion eller D2(+)-resektion av para-aortala körtlar. Data är färskare, men den preliminära analysen tyder på att totalöverlevnaden var lika efter de två operationstyperna och indikerar att det inte finns anledning att utföra mer än D2-resektion.

VENTRIKELCANCER

Vad gäller adjuvant behandling av operabel ventrikeltumor verkar det efter förra årets ASCO-kongress ha uppkommit en transatlantisk skiljelinje med perioperativ kemoterapi med epirubicin, cisplatin och treveckors infusion av 5FU (ECF) på många ställen i Europa, medan postoperativ radiokemoterapi är standard i USA.

Denna interkontinentala polarisering var mycket tydlig vid en diskussion på ett symposium benämnt "Debating crucial controversies in oncology". Jämförande studier av dessa båda behandlingsprinciper är på gång både i Europa och i USA.

En fransk fas III-studie (abstrakt 4026) presenterades där 224 patienter som randomiserats till enbart kirurgi eller perioperativ kemoterapi med PF (cisplatin, 5-fluorouracil) före. Andelen radikalt opererade och andelen patienter utan metastaser var fler och sjukdomsfri överlevnad var längre i gruppen som förbehandlats med cytostatika, vilket styrker tidigare observationer och indikerar att annan regim än den praktiskt besvärliga ECF-regimen kan fungera i en adjuvant situation.

Att byta ut "gamla" medel mot nyare cytostatika var också temat i tre stora randomiserade fas III-studier på avancerad ventrikelcancer (abstrakt 4016, 4017 och 4018), vilka samtliga var utvalda som "late breaking abstracts". Slutsatsen av dessa var att man kan använda oxaliplatin i stället för cisplatin och byta ut 5FU-infusion mot capecitabin utan att förlora i effekt. I en av studierna, REAL 2 (abstrakt 4017), där fyra olika kombinationer jämfördes var överlevnaden likvärdig i alla grupperna, medan man fann en tendens till bättre responser i EOX-armen (epirubicin, oxaliplatin, capecitabin).

PANCREASCANCER

RTOG 9704-studien (abstrakt 4007) presenterade 538 patienter som opererats för pankreascancer och randomiserats till adjuvant behandling med antingen 5FU eller gemcitabin. I båda grupperna gavs dessutom postoperativ radiokemoterapi med 50,4 Gy strålning tillsammans med 5FU som kontinuerlig infusion, vilket fortfarande är standardbehandling på många håll i USA.

Man fann en signifikant ökad överlevnad i gemcitabinarmen, men bara vid tumörer lokaliserade i caput pancreatis, vilket kan indikera att gemcitabin är effektivare än 5FULV (5-fluorouracil, leukovorin) i denna situation, men fler data är att vänta från ESPAC-3-studien.

För behandling av avancerad pankreascancer framkom tyvärr inget revolutionerande i år heller. I en amerikansk studie med 832 patienter (abstrakt 4004) testades tillägget av oxaliplatin till gemcitabin, dock utan någon signifikant överlevnadsvinst. I en poolad analys av två tidigare genomförda franska randomiserade studier (abstrakt 4003) visades att platinabaserad behandling adderad till gemcitabin förlängde överlevnaden från 6,7 till 8,3 månader.

Denna modesta effekt är knappast tillräcklig för att rekommendera GEM-
OX (gemcitabin plus oxaliplatin) som rutinbehandling, med tanke på de ökade biverkningarna. Således: gemcitabin är fortfarande "golden standard".

För behandling av lokalt avancerad pankreascancer används i dag på många håll radiokemoterapi (abstrakt 4036, 4037, 4038, 4039). Bruno Chauffert, Dijon, Frankrike utmanade dock denna behandlingsprincip när han presenterade den franska fas III-studien GITSG (abstrakt 4008), där patienter med lokalt avancerad pankreascancer randomiserades till antingen gemcitabin enbart, eller radiokemoterapi bestående av 60 Gy strålbehandling plus 5FU-infusion följt av gemcitabin.

På grund av långsam inklusionstakt bröts studien i förtid, när 119 patienter hade rekryterats. Något oväntat var överlevnaden sämre i radiokemoterapiarmen, 8,5 jämfört med 14,3 månader ($p=0,0014$). Anledningen till detta förbryllande resultat är oklar. Man noterade att patienter i radiokemoterapiarmen bara fick hälften så mycket gemcitabin totalt och spekulerade i om detta kunde vara förklaringen, men detta tankesätt utgår ifrån att gemcitabinet har effekt, medan radiokemoterapin är verkningslös, man kan ju då undra över kvaliteten på den givna radioterapin.

KOLOREKTAL CANCER

Inga abstrakter från kolorektalcancersessionerna hade klassats som "late breaking abstracts", vilket avspeglar den relativa avsaknaden av banbrytande studier. En förklaring till detta kan möjligen anas när man bläddrar igenom ab-

Behandlingsregimer

5FU	5-fluorouracil
LV	leukovorin
PF	cisplatin + 5FU
XELOX	capecitabin + oxaliplatin
XELIRI	capecitabin + irinotecan
FOLFOX	oxaliplatin + leukovorin + 5FU som 2-dygnsinfusion
FOLFIRI	irinotecan + leukovorin + 5FU som 2-dygnsinfusion
ECF	epirubicin + cisplatin + 5FU som kontinuerlig 3-veckorsinfusion
EOX	epirubicin + oxaliplatin + capecitabin
FUMI	5FU + mitomycin
GEMOX	gemcitabin + oxaliplatin

straktboken. Flera stora cytostatikastudier har under de senaste åren avbrutits i förtid eller ändrat form på vägen (bland annat abstrakt 3506, 3509, 3510) på grund av ändrade behandlingsprinciper. Ambitiöst upplagda studier, med planerad rekrytering av många hundra patienter bromsas, vilket ur vetenskaplig synvinkel är ytterst olyckligt.

REKTALCANCER

I en välgjord engelsk multicenterstudie, MRC CRO7 (abstrakt 3511), randomiserades 1 350 patienter med resektabel rektalcancer till preoperativ strålbehandling 25 Gy på 5 fraktioner, eller till postoperativ radiokemoterapi 45 Gy på 25 fraktioner plus 5FU selektivt till patienter med växt i den cirkumferentiella marginalen.

Med tre års medianuppföljning gav den korta preoperativa behandlingen signifikant lägre lokalrecidivrisk och förlängd sjukdomsfri överlevnad. Detta bekräftar vad vi vetat i Sverige i 15 år. Kvalitetskontrollen visade (abstrakt 2512) en lokalrecidivrisk på en procent vid TME-kirurgi (total mesorectal excision) och preoperativ strålbehandling, jämfört med 29 procent vid dålig kirurgi där man skurit genom muskularis mucosae och givit postoperativ radiokemoterapi.

För behandling av lokalt avancerad rektalcancer får det nu anses bevisat att kombinerad radiokemoterapi är effektivare än enbart strålbehandling. Vilken sorts kemoterapi som är effektivast i denna situation är oklart. I de flesta "moderna" studier används capecitabin som bas. Det finns god teoretisk rational för att lägga till oxaliplatin, vilket används i många fas I/II-studier, men huruvida detta är effektivare än enbart capecitabin/5FU är oklart.

BIVERKNINGAR

I en intressant poster (abstrakt 3514) konstaterade man stora regionala skillnader i rapporterade biverkningar av fluoropyrimidiner. Mest biverkningar av 5FU eller capecitabin har man i USA och minst i Ostasien. Man spekulerar i möjliga orsaker till detta varav skillnader i dietärt folatintag, och genpolymorfier.

Vid oxaliplatin-behandling är neuropati ett problem och en vanlig orsak till

förtida behandlingsavbrott. Xaliproden är en neurotrop drog som in vitro visat sig kunna skydda nervceller från skador orsakade av oxaliplatin. Jim Cassidy, Beatson Oncology Center, Glasgow, UK, presenterade en ambitiös studie (abstrakt 3507) där 649 patienter som erhållit FOLFOX (oxaliplatin, leukovorin, 5FU) och randomiserats till xaliproden eller placebo.

Xaliproden visade sig signifikant minska risken för neuropati grad 3, men någon minskning av kölddysestesi eller laryngeal dysestesi sågs dock inte. I diskussionen efteråt poängterades att det totala antalet patienter med neuropati var lika många i xaliproden- som i placeboarmen, det vill säga huvudeffekten är mindre uttalade biverkningar.

TREE-studien presenterades (abstrakt 3510), där 360 patienter randomiserades till olika oxaliplatinbaserade regimer. Slutsatserna grumlades av att man efter 150 patienter (TREE 1) lade till bevacizumab i samtliga armar (TREE 2), men man kan konstatera att FOLFOX eller XELOX (capecitabin, oxaliplatin) tillsammans med bevacizumab i denna studie gav en totalöverlevnad på 26–27 månader, vilket är den längsta överlevnaden hittills rapporterad i en kontrollerad studie på kolorektal cancer.

I ett par stora "compassionate-use"-studier med vardera knappt 2 000 patienter (abstrakt 3534, 3537), gavs bevacizumab som tillägg till valfri cytostatikavariant som förstalinjens behandling av metastaserande kolorektal cancer. Effekterna och toxicitet var snarlika de man tidigare sett i registreringsstudierna.

Leonard Saltz, Memorial Sloan-Kettering, New York, (abstrakt 3542) visade att bevacizumab kan infunderas snabbare (till exempel 10 minuter vid en dos av 5 mg/kg), utan ökad risk för hypersensitivitetsreaktioner, vilket är en fördel med tanke på belastningen på våra cytostatikamottagningar.

CETUXIMAB-RESULTAT DRÖJER

När det gäller den andra antikroppen i kliniskt bruk på kolorektal cancer, cetuximab, väntar vi otåligt på resultat från stora randomiserade studier för att bättre identifiera dess roll i behandlingen av kolorektal cancer. Preliminära resultat från CALGB 80203 (abstrakt

3509) presenterades, i vilken FOLFOX jämfördes med FOLFIRI (irinotecan, leukovorin, 5FU) med eller utan cetuximab.

Man planerade 2 200 patienter, men studien avbröts i förtid då endast 200 inkluderats. Analys av detta visade att FOLFOX och FOLFIRI hade likvärdig effekt. Cetuximab-tillägget till båda cytostatikavarianterna gav signifikant högre responssiffror, medan PFS (progressionsfri överlevnad) inte påverkades.

I flera fas II-studier på oxaliplatinbaserad cytostatika med cetuximabtillägg (abstrakt 3550, 3551, 3557, 3559) rapporterades hög andel objektiva responser, 53-73 procent.

En ny anti-EGFR-antikropp, panitumumab, har i fas II- (abstrakt 3547, 3548) och fas III-studier (Peeters et al, Proc AACR; 2006;47) visat singeldrog-effekter snarlik dem man tidigare sett med cetuximab. Fördelen med denna

antikropp är att den, till skillnad från cetuximab, är human vilket minskar risken för allergiska reaktioner.

En ny hämmare av VEGFR på tyrosinkinasinivå, PTK/ZK studerades i en randomiserad studie (abstrakt 3508), tillsammans med FOLFOX som andra linjens behandling efter svikt på irinotekanbaserad behandling. Man såg en signifikant förlängd PFS på knappt två månader, men bara hos patienter med förhöjt laktat dehydrogenas, LDH, vilket möjligen kan spegla att LDH är en surrogatmarkör för hypoxi, vilket i sin tur orsakar uppreglering av VEGF.

ANALCANCER

Stora randomiserade terapistudier på analcancer tillhör inte vanligheten, men på årets ASCO-möte presenterades RTOG 98-11, där patienter med lokoregional analcancer randomiserades till FUMI (5FU, mitomycin) med konkomi-

tant strålbehandling eller till fyra cykler PF plus strålbehandling med början i samband med cykel två. Stråldosen var 59 Gy till tumörer i stadium T3-T4 eller N+, medan mindre avancerade tumörer enbart fick 45 Gy. Totalt 682 patienter inkluderades, vilket är en mycket stor studie i analcancersammanhang.

Preliminärt uppskattad total överlevnad var 69 procent i båda grupperna med antytt bättre diseasefree survival, DFS, i FUMI-gruppen. I Sverige används på många håll PF tillsammans med strålbehandling, åtminstone på mer avancerad analcancer, men i denna studie finns inget som tyder på att detta skulle vara effektivare än FUMI. Jaffer Ajanis, MD Anderson, Huston, slutsats var att "5FU/mitomycin/radiotherapy is still the standard of care for anal carcinoma in the US", men vad innebär detta för de svenska behandlingsprinciperna för analcancer?

ANDERS JOHNSON, ÖVERLÄKARE, DOCENT, ONKOLOGKLINIKEN, UNIVERSITETSSJUKHUSET LUND



medac

Produkter inom onkologi

Dacarbazine medac (dacarbazin)

Lomustine medac (lomustin)

Mitomycin (mitomycin)

Navirel (vinorelbine)

Pamifos (pamidronsyra)

Medac Box 120, SE-432 23 Varberg, Sweden

Phone: +46 340 64 54 70 • Fax: +46 340 64 54 79 • E-mail: info@medac.se • www.medac.se

— ASCO 2006 ATLANTA —

Psykosocial onkologi

BRETT UTBUD AV PSYKOSOCIAL ONKOLOGI

Depression ger sämre överlevnad och cytostatikas påverkan på kognitiv funktion kan mätas på olika sätt. Att kommunicera om prognos och behandling på ett bra sätt, att tala med barn till cancerpatienter och med anhöriga som inte vill att patienten ska få veta sin diagnos är utmaningar, men mycket kunskap finns att hämta. Referat av underläkare **Pia Dellson**, universitetssjukhuset i Lund.

PÅVERKAR DEPRESSION ÖVERLEVNADEN?

Definitivt, enligt en studie av J S Temel, Massachusetts General Hospital, Boston, USA, (abstract 8511) på patienter med nydiagnosticerad icke småcellig lungcancer stadium IIIB och IV. Patienterna testades med Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) för att få ett ursprungsvärde vad gällde depressiva symptom. Studerat utfall var överlevnad vid 6 månader.

25 procent av patienterna fick mer än åtta poäng i testet och räknades som deprimerade. Av dessa hade 60 procent dött vid sex månader, mot 23 procent av de icke deprimerade. Överlevnaden i tid var 2,2 månader för de deprimerade mot 9,9 månader för de icke deprimerade. Ängest påverkade inte överlevnaden.

Man hade kontrollerat för tumörstadium, performance status, ålder och kön och skillnaden var signifikant ($p=0,03$). Detta var en liten studie med 46 patienter men resultaten är ändå intressanta. Framför allt undrar man om behandling av depression i så fall förbättrar överlevnaden. En studie av det pågår nu.

KOGNITIV PÅVERKAN

Canceröverlevare har myntat begreppet "chemo brain" för den upplevelse av nedsatt kognitiv förmåga som de har under och efter kemoterapi. Ett stort symposium behandlade Cognitive impairment in cancer survivors, både mätt med neuropsykologiska tester, självrapportering och via funktionell MR.

L I Wagner, Evanston Northwestern Healthcare, Chicago, USA, (abstract

8500) visade resultat från en prospektiv studie av 51 bröstcancerpatienter som genomgått kemoterapi och därefter testades neuropsykologiskt. Före kemoterapien hade 25 procent nedsatt kognitiv förmåga enligt dessa tester, framför allt vad gäller uppmärksamhet, visospatial förmåga och minne. Dag 1, cykel 4 hade 31 procent problem, och vid uppföljningen efter 6 månader 13 procent. Således var 63 procent aldrig kognitivt påverkade, och 14 procent var enbart påverkade under kemoterapien, varken före eller efter.

Majoriteten hade alltså inte någon kognitiv påverkan eller den gick över. Dock fanns det 7,4 procent patienter som var kognitivt försämrade redan vid starten och som fortsatte att vara det hela tiden.

C M Booth, Princess Margaret Hospital, Toronto, Canada (abstract 8501) visade med sitt resultat att självrapporterad nedsatt kognitiv förmåga inte korrelerade med neuropsykologiska tester, men däremot såg man påtagligt nedsatt cerebralt blodflöde mätt med funktionell MR (fMR) på patienter som fått kemoterapi jämfört med dem som inte fått det. Att neuropsykologiska tester inte

gav utslag förklarades med att patienten vid dessa tester kunde kompensera nedsättningen genom att använda andra delar av hjärnan. fMR skulle alltså ge en sannare bild.

S Kohli, University of Rochester, Rochester, USA, (abstract 8502) var inne på samma spår och visade att påverkan på koncentration och minne var vanlig men ofta så subtil att den bara uppfattades av patienten själv. Den kunde dock ändå innebära en betydande försämring av livskvaliteten. Två tredjedelar av de 595 patienterna hade kvarstående kognitiv nedsättning sex månader efter behandling. Längre uppföljning kommer att studeras.

Frågan ställdes om det inte nu är dags att agera på alla de resultat som visar att kognitiv nedsättning är ett problem. Ska vi varna patienterna för detta så som vi gör för andra biverkningar? Ska vi undvika kemoterapi för sårbara patienter? Hur vet vi vilka de är?

KOMMUNIKATION OM PROGNOSE

Att kommunicera med patienter om prognos och behandlingsmöjligheter är inte enkelt, och ämnet behandlades på ett stort symposium (Educational book: Challenges in patient-physician communication of prognosis and treatment options. J. C. Ruckdeschel, Karmanos Cancer Institute, Detroit, USA, med flera). Nittio procent av patienterna vill ha prognostisk information, men hur gör man när cancersjuka patienter i livets slutskede efterlyser information som samtidigt är både ärlig (100 procent) och optimistisk (91 procent)?

Läkare menar ofta olika saker med prognos när de talar med kurativa eller palliativa patienter. I kurativa sammanhang menar de då möjligheterna att bota patienten och sannolikheten att bot kommer att uppnås. I palliativa situationer menar de med prognos oftast förväntad överlevnad i tid räknat. Att kommunicera prognos är en process, inte en enskild händelse. Patientens önskemål om

information ändras ofta över tid och palliativa patienter önskar ofta mer kvalitativ än kvantitativ information.

En strategi som ofta används är att ta informationen stegvis och stämma av om patienten önskar mer efter hand. Att fråga efter vilken information patienten behöver, och kolla hur det känns för patienten att höra det som just sagts. Att diskutera både positiva och negativa aspekter av varje faktum kan underlätta för patienten, exempelvis att samtidigt diskutera både chansen till bot och risken för död när man informerar kurativa patienter: "Chansen att bli helt botad är 70 procent, och risken att dö är 30 procent".

Bäst uppfattas prognosen om man först beskriver med ord och därefter i siffror, exempelvis "Du har ganska stor chans till överlevnad – sextio av hundra blir botade". Det är lättare för folk att förstå absoluta tal än procentsatser, bättre att säga "trettio av hundra" än "30 procent". Många amerikanska onkologer



använder sig av prognoshjälpmedel på nätet, exempelvis www.adjuvantonline.com för att få fram personliga diagram över prognosen för enskilda patienter, som de visar och diskuterar med patienten och som patienten får ta hem.

Att informera patienter om kliniska studier och förstå hur beslutsprocessen för patienten påverkas av olika sätt att kommunicera har studerats av T Albrecht från Karmanos Cancer Institute i Detroit, USA (Educational book: Issues in strategic physician communication with cancer patients and families).

Han drog resultat från analyser av 220 videoinspelningar av onkologer, patienter och anhöriga. Man fann att patienter i hög grad missförstod om de blivit erbjudna att ingå i en studie eller inte. Flest missförstod det som att de hade fått ett erbjudande när de inte hade det, men 14 procent sade att de inte blivit erbjudna att ingå fast de på videobandet konstaterades ha fått en sådan fråga.

Närstående påverkade i mycket hög grad vilket beslut som fattades. De var med patienter vid 84 procent av besöken, och de ställde dubbelt så många frågor som patienterna, vilket påverkade innehållet i samtalet. Närståendes åsikter hade en stark inverkan på patientens beslut att ingå i studie. Hur läkaren behandlade de närstående hade signifikant betydelse för hur mycket patienten kände tillit och förtroende för sin onkolog.

Vilket beslut patienten fattade påverkades också mycket av om läkaren rekommenderade patienten att tacka ja eller nej till den föreslagna studien. Riktlinjen var att läkaren skulle förhålla sig neutral, men på inspelningarna såg man att läkare ändå gav rekommendationer i 64 procent av fallen.

BARN TILL CANCERPATIENTER

Tjugofem till trettiofyra procent av cancerpatienterna har barn under 18 år och är ofta angelägna om att hantera sitt föräldraskap på bästa sätt, men stödfunktioner saknas ofta. P K Rauch, Massachusetts General Hospital, Boston,

USA, (Meet the professor session, ingen text publicerad) beskrev i "Impact of parental cancer on children: What every clinician needs to know", en modell för föräldrastöd där onkologerna aktivt frågar sina patienter om de har barn och hur de kunnat tala med dem om sin sjukdom.

Öppenhet beskrevs vara viktigast, barn som ingenting fått veta känner sig utestängda, inte skyddade. Att visa sina känslor för barnen kan underlätta, då kan man vara arg på cancer tillsammans och barnen får lättare att förstå att det inte är föräldrarnas fel att situationen är svår, och framför allt att det inte heller är barnets eget fel.

Centrumets stödgrupper inriktar sig mot föräldrarna medan patienten lever, och direkt mot barnen först om patienten dött. Erfarenheten har visat att barnen inte vill komma till stödgrupper medan föräldern lever, kanske som ett sätt att behålla normaliteten och hoppet om ett vanligt liv.

Interkulturell kommunikation kräver speciell kompetens för att utföras väl. Det västerländska paradigmet att all vård ska vara baserad på individens informerade samtycke krockar ibland ordentligt med andra kulturers mer familjecentrerade beslutsfattande. Att i sådana familjer gå emot önskemål om exempelvis att patienten inte ska få veta sin diagnos kan undergräva förtroendet för sjukvården och försvåra vården.

A Surbone, European School of Oncology, Milano, Italien, talade om "Family, autonomy and cultural differences" (Educational Book). Hon visade att det inte bara finns individuell autonomi utan också relationell. En individ är sällan ensam och autonomi är beroende av relationer till framför allt familjen.

I vissa kulturer är den relationella autonomi viktigare än den individuella, och det kan man respektera genom att patienten får delegera till familjemedlemmar att ta emot information och fatta beslut på patientens vägnar. På så vis har man följt lagen och ändå respekterat

patienten och de närståendes önskemål.

Utbrändhet är ett ämne som är högt aktuellt i USA, där läkarna visserligen tjänar mångdubbelt mer än svenska läkare, men där arbetstempot särskilt inom den privata sjukvården många gånger är absurt. Läkare vittnade om arbetsveckor på 110 timmar, 25–30 patienter per dag och beredskap två veckor i sträck per månad.

Symposiet "Time management and burnout in oncology" (Educational Book) var välbesökt och adresserade amerikanska onkologers höga grad av självrapporterad utbrändhet (62 procent) och läkares generellt höga suicidfrekvens, framför allt de kvinnliga. Även om svenska onkologers villkor skiljer sig från de amerikanska fanns det intressanta tankegångar att hämta.

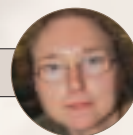
L J Lyckholm, Medical College of Virginia, Richmond, USA, menade att läkare ofta har en personlighet åt det tvångsmässiga hållet, med en triad av tvivel, skuld-känslor och en överdriven ansvarskänsla. Det är egenskaper som kan vara till nytta för läkare i form av diagnostisk precision, noggrannhet och ansvarskänsla för patienterna.

Men myntets baksida är att det kan uppstå svårigheter att koppla av, en ansvarskänsla för saker som är utom ens kontroll, en känsla av att aldrig göra tillräckligt, och svårigheter att sätta gränser utan att få skuld-känslor. De egenskaper som gör oss till bra läkare gör också att vi löper större risk för utbrändhet.

Praktiska tips för att hantera sin tid bättre inkluderade saker som att äta lunch varje dag, att diktera efter varje patient, att bara läsa e-posten en gång om dagen, att aldrig skriva ut artiklar som man vet man inte kommer att hinna läsa och att skapa sjuk avbruten egen tid för att kunna arbeta effektivt.

Många talare ur publiken betonade vikten av att avsätta tid till familj, vänner och avkopplande fritidssysselsättningar och att inte arbeta för pengarna. Kloka ord, oavsett vilket land man arbetar i.

PIA DELLSON, UNDERLÄKARE, ONKOLOGISKA KLINIKEN, UNIVERSITETSSJUKHUSET I LUND



— ASCO 2006 ATLANTA —

Huvud-hals cancer

Induktionskemoterapi REVIVED?

En tidigare lågoddsare inom huvud-hals-cancerområdet tycks vara på väg tillbaka. Induktionskemoterapi söker åter en plats i den kombinerade behandlingen, skriver **Eva Brun**, universitetssjukhuset, Lund.

Arlene Forastiere och Marshall Posner, båda USA, debatterade vid en Educational Session ett återuppväckt ämne - induktionskemoterapi.

Sedan tidigare studier och metaanalyser inte visat någon överlevnadsvinst trots en ofta påtaglig tumörrespons med kompletta remissioner i 20–30 procent av fallen har induktionskemoterapi varit ute i kylan – för att nu söka sin plats i den kombinerade behandlingen.

I den tidigare publicerade metanalysen av MACH-NC-databasen (MetaAnalysis of Chemotherapy in Head and Neck Cancer) finns en marginell överlevnads vinst för induktionskemoterapi, (PF) ($p=0,05$), men endast i metaanalysen, och inte i någon av de enskilda studierna. Respons tycks prediktera effekt av efterföljande radioterapi.

I denna patientgrupp med lokalt avancerade tumörer ser man att dödsorsaken inom en två-årsperiod efter behandlingen till 40–60 procent är lokoregional sjukdom, i 20–30 procent av fallen är fjärrmetastaser, i 10 procent en "second malignancy" och i 20–40 procent comorbiditet. Konkomittant kemoradioterapi, med tillägg av cisplatin 100 mg/m²

dag 1, 22 och 43 under konventionellt fraktionerad strålbehandling – som blivit standard i USA – har inneburit en förskjutning mot bättre lokoregional kontroll men med fler fjärrmetastaser, enligt Forastiere.

Forastiere påpekade fördelarna med mindre sen toxicitet vid induktionskemoterapi jämfört med konkomittant kemoradioterapi och därmed kanske bättre organfunktion på sikt. Vidare ser man en snabb krympning av tumörvolymen vid respons på kemoterapibehandlingen. Nackdelarna är en ökad systemisk toxicitet och en totalt förlängd behandlingstid.

Konkomittant kemoradioterapi å andra sidan innebär en kortare behandlingstid, med ökad lokal kontroll, men hög grad av sen toxicitet (stenoser), och utan effekt på fjärrspridning. Toxiciteten vid den konkomittanta behandlingen medför risk för en underdosering av cytostatika under konkomittant kemoradioterapi.

En uppdatering av RTOG 91-11 publicerad i NEJM 2003 presenterades av Forastiere (abstrakt 5517). Det är femårs-uppföljning av denna trearmade studie med 515 patienter, resektabel sjukdom stadium III–IV där induktionskemoterapi (följt av radioterapi för reponders, annars kirurgi) jämfördes med konkomittant kemoradioterapi eller med radioterapi enbart.

Uppföljning visar nu att induktionskemoterapi och den konkomittanta behandlingen ger samma laryngektomifria överlevnad (45 procent respektive 47 procent) och samma sjukdomsfria överlevnad, båda överlägsna radioterapiarmen, men någon skillnad i overall survival (kring 55 procent) mellan de tre grupperna ses inte. Samma frekvens av fjärrmetastaser, knappt 15 procent sågs i de bägge kemoinnehållande grupperna, jämfört med 22 procent i radioterapigruppen (inte statistiskt signifikant).

Posner redovisade senare i ett "late breaking abstract" – som accepterats ef-



ter att anmälningstiden gått ut på grund av "särskilt intresse" – TAX 324 , en randomiserad fas III-studie med 501 patienter där induktionskemoterapi med PF jämfördes med TPF, en 4-dagars PF med tillägg av Taxotere, 75mg/m² hos patienter med gott allmäntillstånd (PS 0–1) och där drygt 80 procent var i stadium IV.

Strålbehandling gavs konventionellt fraktionerat, 70 Gy på 35 fx (fraktioner) med tillägg av konkomittant karboplatin. 77 procent av de 494 behandlade patienterna kunde utvärderas med avseende på biverkningar, med en högre benmärgstoxicitet av TPF och en trettioprocentig riskreduktion för död jämfört med PF-armen – en HR (Hazard

Ratio) för död på 0,70 (CI 0,54–0,90) för TPF-gruppen jämfört med PF-gruppen.

Det fanns flera abstrakter på detta tema; R Hitt, Spanien, (abstrakt 5515) med en uppföljning av fjolårets rapport (ASCO 2005, abstrakt 5578) hade jämfört induktions-TPF mot induktions-PF följt av eller enbart 70 Gy på 35 fx med

cisplatin 100mg/m² dag 1, 22 och 43. Patienterna, med icke resektabel huvudhals-cancer av skivepiteltyp och performance ECOG 0–1 stratifierades efter tumörlokalisering.

En längre tid till progress sågs för de båda induktionsgrupperna, men ingen skillnad fanns mellan TPF- och PF-regimen. Toxiciteten var högre i induktionsgrupperna, med mer mucosit och benmärgstoxicitet och en högre grad av febril neutropeni i TPF-gruppen än i PF-gruppen. G Calais, Frankrike, (abstrakt 5506) hade också jämfört PF med TPF inom GORTEC 2000–2001, vid avancerade larynx- och hypofarynx-tumörer.

Patienter som inte uppnådde åtminstone partiell remission laryngektomerades efter induktionskemoterapi. Övriga erhöill 70 Gy på 35 fx. I denna studie såg man mer febril neutropeni i TPF-gruppen och en bättre respons i denna grupp (CR endoskopiskt hos 60 procent jämfört med 47 procent för PF) och en overall respons (CR+PR) på 83 procent jämfört med 61 procent för PF-gruppen. En 10-procentig skillnad i larynxbevarande sågs (73 procent efter TPF jämfört med 63 procent efter PF). Men inga överlevnadsdata presenterades.

FÖR OCH EMOT KEMOTERAPI

Posner talade sig varm för att införa induktionskemoterapi, medan Forastiere var mer återhållsam och menade att detta inte får införas som "standard of care". En underrapportering av biverkningar är tydlig i många studier och detta är mycket besvärande och måste förbättras för att vi skall kunna utvärdera toxiska kombinationsbehandlingar.

Hon påpekade med emfas att föreslagna behandlingsstrategier måste utvärderas i studier, att toxiciteten är påtaglig, varför vi med selektion av patienter borde undvika överbehandling av patientgrupper som redan i dag har en hög chans till bot.

I USA ökar incidensen av tonsillcancer med 4 procent per år, samtidigt som medianåldern för insjuknande sjunker. I USA ser man generellt hos 25 procent av patienter med huvudhals cancer en HPV-positivitet men i hela 60 procent av oropharyngealt lokaliserade tumörer, främst HPV16 med undergrupperna 18, 31, 33. Detta i patientgrupper med vare

sig tobaks-eller alkoholbruk i anamnesen. HPV-positivitet i detta material är korrelerat till en klart bättre prognos för både överlevnad och lokal kontroll, med en HR mellan 0,17 och 0,5, jämfört med icke-HPV-positiva tumörer.

Detta är en patientgrupp vi måste akta oss för att överbehandla, menade Forastiere. Hon avslutade med att föreslå studier med differentierad behandling baserat på selektion av ogynnsamma prognostiska faktorer exempelvis körtelstatus N²⁻³, lågt differentierade tumörer och hypofarynxlokalisering. Förhoppningsvis kan snart biomarkörer inkluderas i en riskprofil.

ÅLDERNS BETYDELSE

Jean Bourhis, Frankrike, redovisade (abstrakt 5501) ytterligare analyser från databaserna MACH-NC och MARCH (MetanAnalysis of Radiotherapy in Carcinomas of the Head and neck). I dessa databaser över huvudhals studier som avser tillägg av kemoterapi till radioterapi och förändrade fraktioneringsmönster vid radioterapi har man ju visat överlevnadsvinster vid konkomittant kemoradioterapi och vid accelererad fraktionering.

Nu ser man att denna vinst försvagas med ökande ålder och upphör efter 70 års ålder. Även sedan man korregerat, i en multivariatanalys, för skillnader i grupperna (lägre stadier, sämre allmäntillstånd, fler kvinnor och mer larynx-cancer i högre åldersgrupper) så kvarstår ålder som oberoende faktor.

Således ses ingen överlevnadsvinst vid tillägg av kemoterapi eller accelererad fraktionering hos äldre patienter. Död av andra orsaker än cancersjukdomen blir vanligare i högre åldrar och kan delvis förklara detta. I båda databaserna ses intercurrenta sjukdomar som dödsorsak hos cirka 15 procent hos femtioåriga patienter, men hos hela 40 procent av drygt sjuttioåriga patienter.

Konkomittant kemoradioterapi ökar toxiciteten hos en ofta utsatt grupp patienter, jämfört med enbart radioterapi. M Machtay, USA, (abstrakt 5500) redovisade en analys av 479 patienter från tre olika kemoradioterapi-regimer med kurativ intention rörande sen (>180 dagar efter slutförd behandling) och allvarlig toxicitet. I gruppen fann man hos 98 patienter allvarliga senbiverkningar, grad

3–4 laryngeal toxicitet (GI-sond>2år) eller sannolikt behandlingsrelaterad död inom 3 år efter avslutad behandling.

Hög ålder, högt T-stadium, tumörlokalisering i larynx/hypofarynx och neckdissektion (ND) efter strålbehandling var faktorer som var associerade med dessa biverkningar. Dosintensitet av radioterapi eller kemoterapi hade inget inflytande. Av 47 patienter som genomgick ND efter strålbehandling hade 55 procent allvarliga sena biverkningar mot 40 procent av dem som inte genomgick ND.

EGFR PÅ LÄNGDEN OCH PÅ TVÄREN

EGFr-uttryck vid huvudhals-cancer är associerat med prognos, ett högre uttryck korrelerar till sämre prognos. Däremot predikterar detta uttryck inte för respons på antikroppsbehandling mot EGFr. Graden av hudbiverkningar, rash, korrelerar till respons – ju mer desto bättre. Inte heller har man identifierat mutationer med prediktivt värde, som man gjort vid lungcancer. Utmaningen att finna prediktiva faktorer har satt många i arbete.

Det är välkänt att mer än 90 procent av alla skivepitelcancer i huvudhalsregionen uttrycker EGF-receptorn. Vid lungcancer har man funnit korrelation mellan aktiverande mutationer och gene copy numbers, genamplifiering, men detta har inte visats vid huvudhals-cancer, vilket redovisades av Chung, USA, (abstrakt 5502).

Från 47 patienter analyserades tumörer med avseende på amplifiering med FISH-teknik, samt immunohistokemiskt mot EGFr, mot fosfo-EGFr och mot fosfo-AKT, och förekomst av aktiverade mutationer i exonerna 18, 19 och 21 samt för genexpression, genom microarray med Affymetrix DNA-chips.

Dessa resultat jämfördes med patientkarakteristika och överlevnad och i en univariat-analys för overall survival och sjukdomsfri överlevnad. Man fann att hos 63 procent förelåg polysomi och/eller genamplifiering av EGFr (FISH⁺). Det förelåg inga skillnader i tumörstadium, lokalisering, differentieringsgrad, ålder eller kön mellan FISH⁺ och FISH⁻ patienter.

Det fanns en skillnad som inte var signifikant avseende totalmängd EGFr, ingen skillnad för fosforylerat EGFr eller

AKT. FISH⁺ var associerat med sämre prognos, fast inte statistiskt signifikant ($p=0.057$). Inga aktiverande mutationer sågs.

KLINISKT...

Den internationella EXTREME-studien där Vermorken, Belgien, varit huvudprövare med 440 patienter, där cisplatin plus 5-fluorouracil med eller utan cetuximab (Erbix[®], Merck) jämförts i första linjens palliativa kemoterapi, avslutades för några månader sedan. Nu presenterades säkerhetsdata (abstrakt 5537) men behandlingresultaten får vi vänta ytterligare på.

Bonner-studien (NEJM 2006) visade ju en överlevnadsvinst (7 procent efter 2 år) för kombinationen radioterapi plus cetuximab jämfört med radioterapi i kurativt syftande behandling av stadium III–IV huvud-hals-cancer och den ligger till grund för mycket förhoppningar. Uppföljning avseende EGFR-status var nu aviserat i en poster av Bonner, USA, (abstrakt 5510) men denna drogs tillbaka. Ur abstraktboken framgick att av de 424 patienterna i studien kunde 339 tumörer analyseras. Resultaten visar något överraskande att lägre grad (<50 procent av tumörcellerna) av positiv infärgning, immunhistokemiskt och den kombinerade behandlingen med radioterapi och cetuximab korrelerade till bättre prognos än vad hög grad av infärgning (>50 procent av tumörcellerna) gjorde.

Skillnaderna mellan behandlingsgrupperna i endpoints (medianduration av lokoregional kontroll och medianöverlevnad) var lägre i gruppen med högre grad av infärgning än i den låggradiga gruppen. Dessa resultat var inte korregerade för kända prognostiska faktorer som tumörlokalisering eller Karnofsky-index. I ett tidigare arbete av Burtness, (JCO 2005) där cisplatin gavs med och utan cetuximab fann man också att patienter med tumörer där lågt till moderat uttryck av EGFr förelåg svarade bättre (progressionsfri överlevnad) än de med högre uttryck.

Vi är tillbaka i tolkning av EGFr-uttryck. Immunhistokemi visar inte funktionellt status, men kanske är det också så att andra faktorer i materialet och studien är av större värde än vad effekten av blockering av EGFr är?

..OCH TILLBAKA TILL LABBET

I en Educational Session varnade Jennifer Grandis, USA för lätta lösningar (ASCO Educational book). Även andra gener amplifieras samtidigt som EGFr och FISH proben inte specifik för EGFr varför tolkningar av FISH-analyser kan vara vanskliga. Egeneffekten av EGFr-blockering ligger kring 10 procent, vilket talar för att andra signalvägar träder in och kan ta över EGFr funktionen. Vad betyder EGFr-FISH-status? Hur översätter vi den kunskapen? Amplifieringsdata måste valideras med Western och Southern blots, i prospektiva studier på protein- och RNA-nivåer. Vi saknar kunskaper om funktionella analyser av EGFR-status.

Blockering av flera targets bör undersökas. Det är osannolikt att en tumör är beroende av enbart en defekt signalväg och vidare finns kompensatoriska mekanismer som aktiveras i nätverket av signaler och överbryggar en blockerad signalväg. Selektiv targeting blir då av begränsat värde. I utvecklingen diskuteras kombinerad EGFr-inhibition med inhibition av STAT 3 och src.

Promotormetylering av tumörsuppressorgener som leder till inaktivering av generna kan föra in på både diagnostiska och behandlingsprediktiva spår. Identifiering av sådan metylering kan få värde i uppföljning av tumörpatienter. I en liten serie presenterade David Sidransky, USA, på samma Educational Session en analys av saliv, serum och tumör från patienter där man i små material funnit samma metyleringsprodukt i saliv och i tumör hos 40 procent av tumörpatienterna, men aldrig hos friska kontrollpersoner. Många kandidatgener finns och det är långt kvar till "Metylationbased detektion of HNSCC".

Till slut diskuterades SNP, single nucleotide polymorfism, analyserat i lymfocyter och som signalerar försämrat DNA-repair. SNP-status kan prediktera respons på cisplatin, men kan det även innebära en ökad toxicitet?

MER HANDFAST KLINIK..

Postoperativ kemoradioterapi av riskpatienter (>3 positiva lymfkörtlar, kapselgenombrott, med eller utan mikroskopiskt icke-radikal operation) hade studerats i en randomiserad fas III-studie av Fietkau från Tyskland (abstrakt 5507).

440 patienter med T3–T4-tumörer, behandlade med 66 Gy, 2 Gy/fx med eller utan cisplatin 20mg/m² samt 5-FU 600mg/m² dagarna 1–5, 29–33. Högre lokal kontroll, längre progressionfri överlevnad och en total överlevnadsvinst som dock inte nådde statistisk signifikans (49 mot 58 månader) sågs i den konkomittanta armen. Dessa resultat är i överensstämmelse med tidigare resultat från RTOG trial 9501 (Bernier) och EORTC 22931 (Bachaud). Riskfaktorer definieras inte helt likalydande, men gemensamt är extrakapsulär växt och tumörpositiva resektionsmarginaler.

LOOSE IT OR USE IT..

Uppmuntra till sväljningsträning under pågående strålbehandling (Educational Session, Murphy, USA)!. Det är kontroversiellt om profylaktiska näringssonder är av godo eller inte. Å ena sidan motverkar de den viktnedgång som anses ha en negativ inverkan på läkning och återhämtning men å andra sidan predikterar en icke-sväljande period på över två veckor dålig kommande sväljningsfunktion.

Man rekommenderade även att undvika korta perioder av "nill per os" (inget per os). Påverkan på sväljningsfysiologi medför att specifik träning krävs av exempelvis supra-omohyoideusmuskulaturen. Här finns verkligen plats för intresserade terapeuter av den typ som finns i USA, med specialtränade logopedier som sväljningsterapeuter.

EVA BRUN, ONKOLOGISKA KLINIKEN, UNIVERSITETSSJUKHUSET, LUND



••• kliniken i fokus

STOCKHOLMS SJUKHEM

"Målet är att göra patientens sista tid så bra och smärtlös som möjligt, vilket oftast lyckas."

– pionjär inom palliativ vård

På **Stockholms Sjukhem** finns en av Sveriges första större enheter för vård i livets slutskede – palliativ vård. Den öppnade 1991 och har i dag 38 sjukhusplatser samt 24 platser i hemsjukvården. Det som började med en donation 1860 av en affärsman beskrivs idag av somliga patienter i livets slutskede som ett "paradis".

Stockholms Sjukhem ligger som en veritabel oas mitt i den bullrande storstaden, alldeles intill den brusande trafikleden mellan Fridhemsplan och Lindhagens plan. Innanför den höga häcken finns ett fridfullt lugn och vid vårt besök i juni hade försommarblomningen nått sitt färgcrescendo. Den väl tilltagna parken prunkade i alla upptänkliga färger när buskar och träd som rododendron, gullregn och syren bjöd på sitt allra bästa. Det spirade även i ett växthus med mer udda och känsliga växter.

Denna årstid var det lätt att förstå att patienter på sjukhemmets palliativa avdelning talar om ett "paradis". Men de syftar förstås på mer än blommorna. De talar om den vård och omsorg de upplever året runt eller åtminstone den ibland korta tid de får uppleva här. De allra flesta på den palliativa avdelningen är cancerpatienter.

– Personalens hängivenhet till sitt arbete är fantastisk, säger verksamhetschefen Carl-Johan Fürst. De gör allt de kan för patienterna och ger sig aldrig.

Trots att det på ett sätt är tungt att arbeta med vård i livets slutskede så menar Carl-Johan Fürst att eftersom målet med vårdinsatserna i detta sjukdomsskede inte är att bota, så behöver personalen aldrig känna sig som "förlorare". Målet är att göra patientens sista tid så

bra och smärtfri som möjligt, vilket oftast lyckas. Därför kan personalen mitt i det mörka ändå känna sig som "vin-nare".

– I den vanliga vården behandlar man sin patient och kan ibland undra hur det gick sedan i vårdkedjan. Här följer man varje patient till slutet och behöver inte fundera kring patientens öde.

KONKRETA MÅL FÖR VÅRDEN

För varje patient sätts det upp konkreta mål för vården. Tidsperspektiven skiftar kraftigt. För någon kan målet vara att få åka ut till landet en sista gång, för en annan att hinna uppleva barnbarnets dop, för en tredje kan det vara att få sova smärtfritt en natt.

– Målet är högsta möjliga livskvalitet, men det är mycket individuellt för varje patient, säger en av enhetscheferna inom den palliativa verksamheten, Annika Norman.

Hörnstenarna i vården är de fyra som WHO satt upp för palliativ vård: patienten ska få tillgodosett sina fysiska, psykiska, sociala och existentiella behov.

– Eftersom livskvalitet är så subjektivt är det bra att vi jobbar i multiprofessionella team, säger Annika Norman.

I ett vårdlag ingår läkare, sjuksköterska, undersköterska, kurator, präst, sjuk-

Fakta om Stockholms Sjukhem

Stockholms Sjukhem grundades 1887.

I dag bedrivs vård inom tre områden: palliativ vård, rehabilitering och sjukhemsvård.

Stockholms Sjukhem är ett modernt privat sjukhus och sjukhem som ägs och drivs av en ideell stiftelse. Verksamheten bedrivs i nära samarbete med den offentliga vården

gymnast, arbetsterapeut och dietist.

Vid intervjutillfället pågår fotbolls-VM, så det ligger nära till hands för enhetschefen – coachen – att använda fotbollslaget som metafor.

– Det finns inte plats för några divorer i laget. Vi samspekar. Blir någon slutkörd finns det alltid någon som kan gå in på den platsen och föra matchen vidare.

Sjuksköterskan Marcus Wiklund fyller i:

– Att jobba i lag med flera yrkesgrupper fungerar bra och det blir bättre för patienten. Jag har tidigare jobbat inom psykiatri och där skulle ibland konsulter inkallas. Det kunde ibland dröja för länge. Här arbetar vi nära varandra och kan lätt kontakta rätt person. I den palliativa vården har patienten inte tid att vänta.

Arbetsterapeut Christina Carlsson håller med.

– När någon i vårdlaget ser ett behov hos patienten kan rätt person med rätt kompetens tillkallas genast. Det går ofta snabbt att få fram den resurs som patienten behöver. För mig som arbetsterapeut är det värdefullt att vara med i ett tidigt skede.

ANHÖRIGA VIKTIGA

På Stockholms Sjukhem lägger man stor vikt vid att involvera de närstående till patienterna, redan från första dagen.

– Vi vet att de anhöriga är en tillgång och en hjälp för oss, inte alls några som besvärar i arbetet, säger kurator Solveig Hultkvist.

Dessutom är en nära kommunikation mellan vårdlaget och de närstående förebyggande i sorgearbetet.

– Utan ett bra sorgearbete riskerar man att en anhörig får ångest, sömnproblem och andra symtom som i värsta fall

måste behandlas psykiatriskt. Den anhörige kan själv få vårdbehov och därmed ta resurser i anspråk, säger Solveig Hultkvist.

Solveig läser upp ett citat av William Shakespeare som hon tycker fångar problemet bra:

*"Ge sorgen ord.
En smärta utan tal,
vårt hjärta fjättrar
och det brister snart."*

På Stockholms Sjukhem erbjuds de närstående till en patient på den palliativa avdelningen samtal både under vårdtiden och efter dödsfallet. Man är ensam i Stockholmsområdet om att göra riktade insatser för anhöriga i åldern 18–30 år. Ett halvår efter dödsfallet erbjuds de samtal i stödgrupp.

– Den här gruppen unga vuxna har varit bortglömd tidigare, säger Solveig Hultkvist. Man har tänkt att de klarar sig bra i sina aktiva liv. Men vi har märkt att de har stora behov av hjälp i sin sorgbearbetning.

Sjukhemmet har samlat unga vuxna i samtalsgrupper sedan två år tillbaka. Grupperna består av 7–9 deltagare. Genomsnittsåldern är 20–23 år.

– Anhörigdelen lyfts fram bra här, säger Marcus Wiklund, som arbetat på Stockholms Sjukhem i två år.

– Det är viktigt för mig att ha en bra relation till de närstående. Då kan jag ge patienten bättre vård. Det ger en stor trygghet för många att det finns ett skyddsnät för de anhöriga.

UNIK DAGVÅRD

Dagvård är också en utmärkande verksamhet för den palliativa vården på Stockholms Sjukhem.

– Dagvård har funnits på flera ställen



i Sverige men många har lagt ner den, säger Annika Norman. Vi började 1997 och har i dag den äldsta och största dagvården i landet.

På dagvården är cirka 35 patienter inskrivna. Vid varje aktivitetstillfälle brukar ett tiotal patienter närvara.

– Det började med att vi inom den vanliga terapin hade skapande verksamhet där vi fokuserade på det friska hos patienterna, berättar Christina Carlsson. Vi stimulerade till aktivitet med keramik, målning, trädgårdsarbete, med mera. Patienter som blev utskrivna för vård i hemmet frågade om de fick komma tillbaka till de skapande aktiviteterna.

Ur detta behov startade man med dagvård i liten skala. I dag är dagvården



Fr. v. Cina Carlsson, Carl-Johan Fürst, Solveig Hultkvist, Staffan Lundström, Marcus Wiklund, Annika Norman

med olika skapande verksamhet öppen tre förmiddagar i veckan för patienter som vistas hemma. Patienterna ska ha remiss till dagvården men avgör själva hur ofta de vill komma. Ansvariga vid varje tillfälle är två arbetsterapeuter samt en sjukgymnast. Dessutom är en konstterapeut och sjukhuspräst knuten till verksamheten.

– För många av patienterna blir dagvården ett sätt att bryta isoleringen hemma. Det skapar en nyttig rutin i vardagen och blir på ett positivt sätt en tid att passa, säger Solveig Hultkvist.

– Visst kostar det pengar men det är välinvesterade medel för samhället, inflikar Annika Norman.

**"Utan ett bra
sorgearbete ris-
kerar man att en
anhörig får ång-
est, sömnproblem
och andra symtom
som i värsta fall
måste behandlas
psykiatriskt."**

Patienterna upplever större livskvalitet genom dagvården. De kan vara här helt på sina egna villkor. Vill de ta en tupplur på keramikkursen eller bara sitta och prata är det helt i sin ordning. Det viktiga är att de får ett möte med andra människor.

Det händer ofta att patienterna genom dagvården bildar egna sociala nätverk och håller kontakt.

Arbetet som patienterna utför i dagvården kan också bli en viktig del i sorgearbetet för de anhöriga. De kan få komma till dagvården och avsluta målningar eller annat som den bortgångne lämnat efter sig.

– Det blir en fin del i ett "avslut", säger Annika Norman.



AVANCERAD SJUKHUSANSLUTEN VÅRD I HEMMET

Att Stockholms Sjukhem kan bedriva en så framgångsrik palliativ vård tillskriver Carl-Johan Fürst en framsynt sjukhusledning som i samarbete med landstinget tagit ett helhetsgrepp.

– Det har nog betydelse att verksamheten här bedrivs utanför storsjukhusens väggar. Här har personalen getts möjlighet att utveckla både kvalitet och innehåll i verksamheten. Stockholms Sjukhem är en pionjär inom palliativ vård.

Han nämner bland annat att man var ett av de första sjukhusen som satsade på avancerad sjukhusansluten vård i hemmet, ASIH. I dag har man 24 patientplatser.

Varför är vård som inte syftar till att bota så viktig?

– Filosofiskt sett tycker jag att det visar hur ett samhälle mår i sin helhet om man tar hand om sina svagaste. De döende är ju bland de absolut svagaste.

På Stockholms Sjukhems avdelning för palliativ vård har uppåt 90 procent av patienterna cancer.

– Cancer passar väl för palliativ vård, säger Carl-Johan Fürst, eftersom sjukdomsförloppet går att överblicka.

Han menar att det är viktigt att kunskapen och erfarenheten från den palliativa vården görs tillgänglig i den behandlande cancervården. Det gäller bland annat smärtlindring, symtomlindring och de anhörigas roll.

– Läkare får sällan möjlighet att följa patienter på nära håll fram till döden. De behöver lära sig att hantera de svåra frågeställningarna i samband med dödsfall.

Den palliativa enheten på Stockholms Sjukhem är en akademisk klinik. Knuten till Karolinska Institutet genom bland annat doktorandforskning som bedrivs inom alla vårdens yrkeskategorier. Här drivs också vårdutvecklingsprojekt. Alla läkarstuderande i Stockholm tillbringar minst en dag på avdelningen.

– I utvärderingen av utbildningen brukar det vara ett av de mest uppskattade inslagen, säger Carl-Johan Fürst.

– Den palliativa vården har ingen lång akademisk tradition. Det är viktigt att den forskningen kommer igång. För våra patienter innebär forskningen som bedrivs här att de direkt får del av den kunskap som skapas.





Generös donation blev starten

Det var stockholmsprofilen Magnus Huss – medicinprofessor på Serafimerlasarettet – som hade idén att skapa ett hem för kroniskt sjuka. Under åren 1858–59 hade han varit sjuk och tillbringat tid på olika sjukvårdsinrättningar utanför Stockholm. Efter tillfrisknandet mötte han en välsituerad affärsman på en fest på Stockholms slott. Denne ville skänka en del av sin affärsvinst till något välgörande ändamål.

Huss delgav sin idé och redan följande dag mottog han 10 000 kronor som grundplåt till det blivande sjukhemmet. Tillsammans med några av Stockholms mest framstående läkare publicerade han 1860 ett upprop om bidrag. De som donerade pengar blev sedan de första principalerna (ungefär huvudmän). Principalskapet lever kvar än i dag men är inte kopplat till donationer utan mer till duglighet.

På Stockholms Sjukhem anordnas landets enda kurser i palliativ vård för specialisläkare.

Knutna till enheten avdelningen är Peter Strang, professor i palliativ medicin och professorn i geriatrik, Åke Seiger.

KUNSKAP PÅ EXPORT

Kunskaperna inom Stockholms Sjukhem går även på export. Den palliativa avdelningen deltar i ett internationellt projekt att stödja utvecklingen av vård i livets slutskede i Östeuropa. Pengar kommer från finansmannen Georg Soros Open Society Institute.

– Vi har haft flera besökare här från östländer som fått med sig värdefulla erfarenheter hem.

Kunskaperna sprids även via Internet. På hemsidan för Stockholms Sjukhem

har Carl-Johan Fürst tillsammans med Sylvia Sauter som koordinator startat Svenskt Palliativt Nätverk. Ett nyhetsbrev går ut till tusen mottagare.

Dessutom har de två grundat det Nationella Rådet för Palliativ Vård där elva olika yrkesföreningar ingår. Projektet stöds med 500 000 kronor från Socialdepartementet. Internetadressen är: www.nrpv.se.

– Målet med nationella rådet är att synliggöra den palliativa vården, säger Carl-Johan Fürst. På många vårdinrättningar är man nyvaknad för behoven av vård i livets slutskede. Det behövs ett forum där man kan träffas och få inspiration.

Ytterligare en utåtriktad verksamhet som utgår från Stockholms Sjukhem är Palliativa Forskningsnätverket i Sverige,

ett webbaserat nätverk som bedriver forskningsprojekt. Ansvarig för detta nätverk är överläkaren Staffan Lundström. Projektet drivs i form av enkäter som skickas ut till 62 olika vårdenheter i landet. På den senaste enkäten svarade hela 90 procent av de tillfrågade enheterna.

Men i centrum står alltjämt patienterna på Stockholms Sjukhem. Med sina livshistorier. Med sina nya livsmål – som kan vara allt från att hinna se en efterlängtnad fotbollsmatch till att ännu en dag kunna komma ut och lukta på blommorna i parken.

Det kanske vi som susar förbi på trafikleden där utanför häcken skulle stanna upp och tänka på ibland.

JAN-OLOF SMEDBERG, SMEDBERGS SKRIFVERI, FOTO: ELLIOT ELLIOT



KOORDINATOR- SJUKSKÖTERSKAN ROLL i vårdkedjan för patienter med matstrups- cancer

På Karolinska Universitetssjukhuset i Solna finns en välfungerande, komplett och patientfokuserad vårdkedja för patienter med matstrupscancer (esofaguscancer). I denna vårdkedja är koordinatorsjuksköterskan den centrala personen, spindeln i nätet. Sjuksköterska **Pernilla Viklund**, Med dr, Kirurgiska kliniken som skrivit sin doktorsavhandling bland annat om koordinatorsjuksköterskan roll, berättar här om vårdkedjan.

På Kirurgiska kliniken på Karolinska Universitetssjukhuset i Solna är koordinatorsjuksköterskan en central person i vårdkedjan för patienter med cancer i övre mag-tarmkanalen (esofagus, ventrikel, duodenum, pancreas, lever och gallvägar). Vid kliniken får alla cancerpatienter kontakt med en koordinatorsjuksköterska, men dennes specifika funktioner varierar beroende på vilken diagnosgrupp som är aktuell.

För patienter med matstrupscancer kan koordinatorsjuksköterskan spela en särskilt viktig roll eftersom dessa pa-

tienter är särskilt svårbehandlade och har en mycket dålig prognos. Dessutom kräver sjukdomen högspecialiserad och multidisciplinär utredning, behandling och eftervård.

Radikal esofagusresektion är den enda etablerade potentiellt botande behandlingen men ingreppet är mycket omfattande med stor risk för svåra och ibland livshotande komplikationer. Efter kirurgin följer som regel en lång konvalescensperiod som inte sällan är 1–2 år. Det är viktigt att patienterna före ingreppet är väl utredda och att beslut om operation är väl förankrat hos patienten.

Med stöd av anslag för ett vårdutvecklingsprojekt från Cancerfonden har en välfungerande, komplett och patientfokuserad vårdkedja för att optimalt omhänderta patienter med esofaguscancer etablerats på Karolinska Universitetssjukhuset i Solna. I denna vårdkedja är koordinatorsjuksköterskan den centrala personen som fungerar som spindeln i nätet.

SAMORDNARE AV VÅRDKEDJANS TRE FASER

Koordinatorsjuksköterskan fungerar som samordnare av vårdkedjans faser och an-



svarar för att vårdkedjan fungerar optimalt utan onödig fördröjning. Vårdkedjan kan delas in i tre faser: diagnostikfas, behandlingsfas och uppföljningsfas.

Under diagnostikfasen får patienten besked om sin diagnos och går igenom en rad undersökningar och provtagningar för att vidare diagnostisera och exakt kartlägga sjukdomens utbredning samt för att undersöka patientens förutsättningar att genomgå olika behandlingsalternativ.

Under behandlingsfasen får patienten behandling i form av till exempel operation, onkologisk terapi, endoskopisk

palliativ behandling med mera.

Under uppföljningsfasen följs patienten upp med regelbundna återbesök, provtagningar och undersökningar och eventuella kontakter med hemsjukvård och vårdcentraler tas vid behov.

Koordinatorsjuksköterskan är också patientens primära kontakt och finns till för att ge stöd, svara på frågor, ge information och stå för den viktiga kontinuitet som eftersträvas för denna utsatta patientgrupp. Sköterskan arbetar i nära samarbete med övriga personalgrupper vid kirurgkliniken, främst kirurgerna, personalen på kirurgavdelningen och ki-

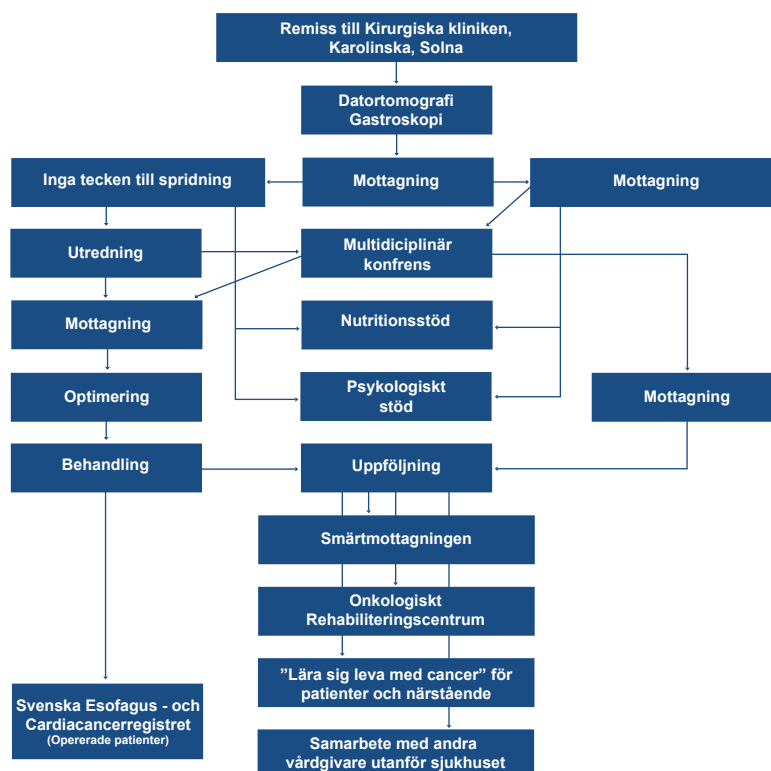
rurgmottagningen samt dietist, kurator och sjukgymnast. Dessutom har sköterskan ett nära samarbete med avdelningarna för diagnostik, endoskopi, patologi, onkologi, anestesiology och operation.

Samarbetet sträcker sig också till vårdgivare utanför sjukhuset. Koordinatorsjuksköterskan knyter kontakt med patienten redan före det första mottagningsbesöket eller på vårdavdelningen om patienten läggs in via akutmottagningen. I samband med det första personliga mötet får patienten visitkort med telefonnummer, fax och e-postadress direkt till sköterskan. Hon finns

lättillgänglig för patienten via personsökare och har möjlighet att träffa patienten genom egna mottagningsbesök när behov och önskemål finns. Koordinator-sjuksköterskan deltar och finns tillgänglig vid patientens mottagningsbesök och under eventuell vårdtid på kirurgavdelning.

VÄRDKEDJAN STEG FÖR STEG

I figur 1 finns vårdkedjan beskriven i ett flödesschema. När en remiss kommer till Kirurgiska kliniken går den direkt till koordinatorsjuksköterskan som presenterar den vidare till en av klinikens esofaguskirurger för bedömning. Därefter skrivs remisser för diagnostiska undersökningar. Koordinator-sjuksköterskan kontaktar patienten första gången per telefon för att meddela att remissen tagits emot och ger information om vidare utredning. Vanligtvis har patienten gått igenom en gastroskopi och tagit biopsi via sin vårdcentral, därigenom är oftast diagnosen redan fastställd. I annat fall görs denna primära undersökning av en esofaguskirurg vid Kirurgiska kliniken.



DATORTOMOGRAFI OCH GASTROSKOPI

Innan patienten kommer på sitt första mottagningsbesök får han/hon genomgå en datortomografi. Denna undersökning vägleder inriktningen på den fortsatta utredningsgången. Om datortomografin visar att tumören har metastaser erbjuds patienten lämplig palliativ behandling, som exempelvis endoskopisk stentbehandling (rörformat och expanderbart nät som placeras i esofagus över tumörområdet), laserbehandling, brachyterapi (kortvägig lokal strålning via esofagus), kemoterapi eller extern strålterapi. Dessa palliativa behandlingar kan kombineras efter behov.

Om datortomografin inte visar uppenbara tecken till spridning följer en rad ytterligare undersökningar som samordnas av koordinatorsjuksköterskan så att de följer i rätt ordning och utan fördröjning. Syftet med den mer omfattande diagnostiken hos dessa patienter är att bestämma tumörens stadium och bedöma patientens fysiska funktion. Patienten utreds inlagd på vårdavdelning eller polikliniskt beroende på vad som fungerar bäst för honom/henne. Även om patienten genomgått en eller flera gastroskopier tidigare måste denna un-

» Vid kliniken får alla cancerpatienter kontakt med en koordinatorsjuksköterska, men dennes specifika funktioner varierar beroende på vilken diagnosgrupp som är aktuell. «

dersökning upprepas om patienten kan komma att bli fall för kirurgi. Detta för att esofaguskirurgen ska få en egen och klar bild över tumörens exakta läge i relation till relevant anatomi inför det kirurgiska ingreppet. Om patienten har gått ned mer än 10 procent av sin ursprungsvikt opereras som regel en magsond in via endoskopisk teknik, en så kallad perkutan endoskopisk gastrostomi (PEG). Härigenom får patienten en förbättrad nutrition inför operationen.

ENDOSKOPISKT ULTRALJUD, ARBETSPROV OCH PET

Nästa steg i utredningen är ett endoskopiskt ultraljud som mäter tumörens djup i och utanför esofagus samt förekomst av patologiska lymfkörtlar. Överväxt på andra organ kan fastställas och prover kan tas från förstörade lymfkörtlar. Endoskopiskt ultraljud är numera den bäst etablerade metod för att kartlägga esofagustumörens lokoregionala utbredning.¹ Vid samma tillfälle görs även ett transabdominellt (genom buken) ultraljud. Vid misstanke om inväxt på trachea (luftröret) gör man även en bronkoskopi på patienten.

För att få en objektiv bild över patientens fysiska förmåga utförs arbetsprov. Baserat på tidigare studier så bör patienten prestera minst 100 W vid detta test för att ha rimligt goda förutsättningar att klara operationen.² För att mäta lungornas kapacitet utförs spirometri. Den sista undersökningen som görs innan kirurgi är helkroppss FDG-positronemissionstomografi (PET) för att ännu mer detaljerat kunna undersöka om det finns metastaser, främst fjärrmetastaser.³

MULTIDISCIPLINÄRT MÖTE

Efter att patienten genomgått hela detta utredningsprogram diskuteras resultaten av samtliga undersökningar och testresultat vid ett multidisciplinärt möte där kirurger, onkologer, radiologer, patologer, koordinatorsjuksköterskan och ibland även andra specialister som gastroenterologer och öron-näsahalsläkare deltar. Vid detta möte diskuteras även datortomografibilderna på de patienter som visat tecken på metastaser. Behandlingsförslaget presenteras för patienten vid nästa mottagningsbesök då man också tar ett slutligt beslut om behandling tillsammans med patienten.

OPERATION

Om undersökningarna inte visar några tecken till metastaser, funktionstesterna visar att patienten är i tillräckligt god fysiskt kondition och patienten accepterar rekommendationen planeras patienten för kurativt syftande kirurgisk behandling. Detta innebär ingrepp i både bukhåla och brösthåla samt ibland även på halsen. Vanligtvis används ventrikeln för att ersätta den bortopererade delen av matstrupen.



» Koordinator-
juksköterskan
fungerar som
samordnare av
vårdkedjans
faser och ansvarar för att vård-
kedjan fungerar
optimalt utan
onödig fördröj-
ning. «

Inför det kirurgiska ingreppet ordnar koordinatorsjuksköterskan:

- tid hos en anestesilog för narkosbedömning,
- tid hos sjukgymnast för information om andning och rehabilitering postoperativt,
- tid hos smärtspecialist för bedömning av den per- och postoperativa smärtlindringen,
- remiss för blodprover och en vårdplats på kirurgavdelningen.

STÖD AV BÅDE KURATOR OCH DIETIST

Förutom stödet från koordinatorsjuksköterskan får alla patienter stöd och hjälp genom vårdkedjan också av en kurator.

Eftersom så gott som alla patienter har problem med viktnedgång så får alla kontakt med en dietist. Dietisten plane-



rar för patienternas nutrition och bidrar till att motverka deras nutritionsproblematik. Fem dagar före kirurgi får patienten dricka näringsdrycker i form av immunonutrition för att minska risken för infektionskomplikationer postoperativt.⁴

Immunonutritionen ges efter operationen direkt via jejunumkateter i ytterligare sju dagar och därefter används ordinarie näringsväg i kombination med vanlig kost till dess att patienten kan inta mat genom munnen igen. Dietisten följer patienten genom hela vårdkedjan både inför operation, på vårdavdelningen och sedan i den viktiga uppföljningen av patienten eftersom han/hon i regel går ner ytterligare i vikt efter operationen.

UPPFÖLJNING

Efter operationen följer en lång konvalescenstid som kan vara ända upp till två år. Under tiden på vårdavdelningen besöker koordinatorsjuksköterskan patienten och vid utskrivning planeras det första återbesöket på mottagningen. En vecka efter operationen kontakter koordinatorsjuksköterskan patienten per telefon för att följa upp hur det har fungerat efter hemkomsten samt höra om det har uppstått några frågor. Sedan följer regelbundna återbesök på mottagning med kirurgen och koordinatorsjuksköterskan upp till tre år efter operationen.

Även de patienter som får palliativ behandling via Kirurgiska kliniken följs upp av kirurg och koordinatorsjuksköterska. Patienten har alltid möjlighet att kontakta koordinatorsjuksköterskan vid frågor eller problem som kommer upp

mellan de planerade återbesöken. Koordinatorsjuksköterskan planerar patientens återbesök så att han/hon i möjligaste mån får träffa samma läkare vid besöken, detta för att stärka den viktiga kontinuiteten i vårdkedjan.

Koordinatorsfunktionen i sig innebär att patienten får en kontinuerlig kontakt med en person som följer genom hela vårdkedjan. Vid behov kan patienten remitteras till Onkologiskt rehabiliteringscentrum (ORC) för professionellt stöd, individuellt eller i grupp. Med jämna mellanrum håller koordinatorsjuksköterskan en kurs – Lära sig leva med cancer – på åtta träffar för patienter och deras närstående. Kursen är väletablerad och beprövad både i Sverige och i Europa.⁵

Fram till årsskiftet 2005–2006 registrerades alla kirurgiskt behandlade patienterna med esofagus- och Cardiacancerregistret (SECC-registret). Sedan 1 januari 2006 registreras alla patienter med esofagus- och ventrikulcancer.

UTVÄRDERING AV KOORDINATORS- SJUKSKÖTERSKANS FUNKTION

I en av studierna⁶ som ingick i min avhandling utvärderades koordinatorsjuksköterskans roll för patienterna utifrån tre aspekter:

- 1) patienternas upplevelse av stöd,
- 2) patienternas upplevelse av sjuksköterskans funktioner samt
- 3) patienternas dokumenterade omvårdnadsbehov.

Alla patienter med cancer i övre magtarmkanalen som varit i kontakt med koordinatorsjuksköterskan på Kirurgiska kliniken på Karolinska Universitets-

sjukhuset i Solna och enligt folkbokföringsregistret var i livet fick besvara två studiespecifika enkäter.

En första enkät utvärderade patienternas upplevelse av stöd från olika personalkategorier det vill säga koordinatorsjuksköterska, läkare, avdelningspersonal och mottagningspersonal under de tre olika faserna i vårdkedjan: utredning, behandling och uppföljning.

En uppföljande enkät utvärderade särskilt koordinatorsjuksköterskans speciella funktion.

Den tredje delen av datainsamlingen utfördes för att kartlägga patienternas dokumenterade omvårdnadsbehov. Det gjorde man genom att granska journalerna för alla patienter med esofagus- eller ventikelcancer som varit i kontakt med koordinatorsjuksköterskan.

Sammanfattningsvis fann vi att det stöd som koordinatorsjuksköterskan ger värderades som både tillfredsställande och mycket viktigt genom hela vårdkedjan av patienterna, främst i uppföljningsfasen efter behandling, jämfört med stödet från andra personalkategorier. Medan 10 procent av patienterna hade svårt att förstå information från läkaren hade inga patienter problem att förstå information given av koordinatorsjuksköterskan. De dokumenterade kontakterna var vanligast under uppföljningsfasen och nutritionsproblem var den dominerande kontaktorsaken hos patienter med esofagus- eller ventrikeltcancer. I kombination med resultat från tidigare studier och vår studie kan vi rekommendera koordinatorsjuksköterskor för patienter med cancer i övre mag-tarmkanalen samt som koordinatörer av deras vårdkedja.

STUDIER OM LIVSKVALITET EFTER ESOFAGUSCANCERKIRURGI

De tre övriga studierna (7–9) i min avhandling har fokuserat på patienternas livskvalitet efter kirurgi för cancer i matstrupen. Inom ramen för det Svenska Esofagus- och CardiaCancerregistret (SECC-registret), där nästan alla patienter som opererats för matstrupscancer i Sverige är registrerade, kunde populationsbaserade studier av bland annat livskvalitet efter sådan kirurgi genomföras.

Patienterna fick besvara två väl validerade skriftliga livskvalitetsenkäter, ut-

Esofagus-cancer:

Cancer i matstrupen (esofagus) är relativt ovanligt i västvärlden. Varje år drabbas sammanlagt cirka 400 personer i Sverige. Av oklar anledning har antalet insjuknande i adenocarcinom i esofagus under de senaste decennierna ökat snabbt i USA och Europa, inklusive Sverige.

Med en femårsöverlevnad i hela diagnosgruppen på endast 5–15 procent i Europas länder är prognosen sämre än för de flesta tumörsjukdomar. De dominerande symtomen är sväljningssvårigheter och minskad vikt som oftast visar sig sent i sjukdomsförloppet.

Den enda etablerade och dokumenterade behandling som kan leda till bot är radikal kirurgi. Standardingreppet innebär som regel en hel dags omfattande operation i både bukhåla och bröstgåla och ibland även på halsen vid ett och samma tillfälle. Operationen hör därför till de mest avancerade och påfrestande ingrepp som överhuvudtaget genomförs, vilket avspeglas i att den efterföljs av en komplikationsfrekvens på hela 25–45 procent och en dödlighet inom 30 dagar på 5–10 procent. Under de senaste åren har den populationsbaserade överlevnaden efter esofagus-cancerkirurgi förbättrats men femårsöverlevnaden efter radikal kirurgi är ändå bara 31 procent.

arbetade av European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). En enkät om 30 frågor mätte allmän livskvalitet och generella symptom (QLQ-C30) och en enkät om 18 frågor mätte specifika symptom för just matstrupscancer (QLQ-OES18). Mätningen gjordes sex månader efter kirurgen, en tidpunkt som valdes för att akuta postoperativa problem då som regel är överståndna samtidigt som inverkan av tidiga tumöråterfall då är osannolik. (10–11)

Resultaten jämfördes med en svensk normalbefolkning. Vi fann i våra studier att patienter som opererats för cancer i matstrupen lider av starkt nedsatt livskvalitet och en rad allmänna och matstrupsspecifika symptom fortfarande sex månader efter kirurgi. Den allmänna livskvaliteten var klart nedsatt jämfört med normalbefolkningen.⁹ De mest påverkade funktionerna gällde arbete och fritid samt social funktion. De i jämförelse med normalbefolkningen mest dominerande generella symtomen var utmattning/trötthet, aptitlöshet, diarré och andnöd, alla med både kliniskt relevanta och statistiskt signifikanta skillnader. Problem att äta, hosta, reflux (återflöde av vätska till matstrupen från mage eller tarm), smärta i matstrupen och muntorrhet var de vanligaste matstrupsspecifika symtomen efter kirurgen.

Förekomst av komplikationer efter operationen (som före studien hade definierats som kliniskt betydande) var den faktor som starkast påverkade livskvaliteten negativt ($p=0,03$) fortfarande sex månader efter operationen.⁷

Patienter vars esofagus ersatts med tarm hade mindre besvär av reflux än de där ventrikel använts ($p=0,04$). Grad av kirurgisk radikalitet, operationstid eller blödning under operationen påverkade inte livskvaliteten statistiskt signifikant. Livskvaliteten påverkades inte heller av tumörens läge, typ eller stadium eller patientens kön eller ålder.

FAKTORER SOM PÅVERKAR RISKEN FÖR KOMPLIKATIONER

Mot bakgrund av dessa resultat föddes den tredje studien som ämnade undersöka vilka kirurgiska faktorer som kan påverka risken för komplikationer.⁸ Vi fann att nästan hälften (44 procent)

» Samarbetet sträcker sig också till vårdgivare utanför sjukhuset. «

av de patienter som opererats för esofagus-cancer fick minst en allvarlig komplikation. Patienter som opererades av lågvolumkirurger (<5 operationer/år) hade en nästan åtta gånger ökad risk för anastomosläckage jämfört med kirurger som opererade fler patienter (≥5 operationer/år) (odds ratio 7.9, 95 procent konfidensintervall 2.1–29.0). Det fanns ingen skillnad i risk för anastomosläckage mellan handsydda och staplade anastomoser.

Patienter med cardiacancer som opererades transthorakalt hade högre risk för respirationskomplikationer jämfört med dem som opererades transhiatalt (odds ratio 4.8, 95 procent konfidensintervall 1.7–13.8).

Hög ålder, tilläggsbehandling med strålning och cytostatika, och större blödningsmängd under operation medförde en antydd ökad risk för komplikationer, men dessa resultat nådde inte statistisk signifikans. Ingen inverkan av kön eller tumörstadium identifierades.

Dessa resultat visar på behovet av förebyggande åtgärder för att minska en nedsättning av patienternas livskvalitet och symtom efter operationen, för att minska risken för postoperativa komplikationer samt vikten av tidigt sätta in insatser när symtomen dyker upp.

En god patientinformation om vilka besvär som kan komma efter operationen och som patienterna bör vara uppmärksamma på (till exempel att som patient förstå att diarréproblem, på grund av avskärning av nervus vagus, kan höra samman med kirurgin i matstrupen är inte lärt) samt kontakt med en koordinatorsjuksköterska kan vara ett sätt för att snabbt få behandling och åtgärder för de besvär som uppkommer.

Referenser

1. Lightdale CJ, Kulkarni KG. Role of endoscopic ultrasonography in the staging and follow-up of esophageal cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23(20):4483–9.
2. Liedman BL, Bennegard K, Olbe LC, Lundell LR. Predictors of postoperative morbidity and mortality after surgery for gastro-oesophageal carcinomas. *Eur J Surg* 1995; 161(3):173–80.
3. Flamen P, Lerut T, Haustermans K, et al. Position of positron emission tomography and other imaging diagnostic modalities in esophageal cancer. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 48(2):96–108.
4. Bozzetti F, Braga M, Gianotti L, et al. Postoperative enteral versus parenteral nutrition in malnourished patients with gastrointestinal cancer: a randomised multicentre trial. *Lancet* 2001; 358(9292):1487–92.
5. Grahn G, Danielson M. Coping with the cancer experience. II. Evaluating an education and support programme for cancer patients and their significant others. *Eur J Cancer Care (Engl)* 1996; 5(3):182–7.
6. Viklund P, Wengström Y, Lagergren J. Supportive care for patients with oesophageal and other upper gastrointestinal cancers: The role of a specialist nurse in the team. *Eur J Oncol Nurs* 2006; Jun 24.
7. Viklund P, Lindblad M, Lagergren J. Influence of Surgery-related Factors on Quality of Life after Esophageal or Cardia Cancer Resection. *World J Surg* 2005; 29(7):841–8.
8. Viklund P, Lindblad M, Lu M, et al. Risk factors for complications after esophageal cancer resection: A prospective population-based study in Sweden. *Ann of Surg* 2006; 243(2):204–211.
9. Viklund P, Wengström Y, Rouvelas I, et al. Quality of life and persisting symptoms after oesophageal cancer surgery. *Eur J Cancer* 2006; Jul, 42 (10): 1407–14.
10. Zieren HU, Jacobi CA, Zieren J, Muller JM. Quality of life following resection of oesophageal carcinoma. *Br J Surg* 1996; 83(12):1772–5.
11. Blazeby JM, Farndon JR, Donovan J, Alderson D. A prospective longitudinal study examining the quality of life of patients with esophageal carcinoma. *Cancer* 2000; 88(8):1781–7.

PERNILLA VIKLUND, LEG SJUKSKÖTERSKA, MED DR, KIRURGISKA KLINIKEN KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, SOLNA





Ortopedisk behandling

vid symptomgivande metastaser i skelettet

För den som för 10–15 år sedan fick metastaser i skelettet var utsikterna dåliga. Sedan dess har möjligheterna att hjälpa dessa patienter ökat drastiskt. I dag finns det goda möjligheter att hjälpa de kanske 6–8 000 svenska patienter som varje år drabbas av symptomgivande skelettmetastaser. **Pelle Gustafson**, docent och överläkare, samt **Johan Nilsson**, avdelningsläkare, båda vid Ortopediska kliniken, Universitetssjukhuset i Lund skriver här om dels vad modern behandling av skelettmetastaser innebär, dels om vad ortopedisk behandling kan erbjuda.

Vi har vid flera tillfällen hört änkemän säga: "Först fick min hustru bröstcancer, sen gick det på skelettet och då fanns det ju inget att göra. Usch, det var en hemsk sista tid..."

Dessbättre finns anledning att tro att dessa änkemän har blivit, och kommer att bli, allt färre. De senaste 10–15 årens utveckling har medfört att möjligheterna att hjälpa patienter med symptomgivande skelettmetastaser har ökat dramatiskt. Avsevärda framsteg inom diagnostik, strålbehandling, profylaktisk behandling mot hyperkalcemi och skelettrelaterade händelser, smärtbehandling samt inte minst ortopedisk och anestesilogisk vård gör att det i dag finns goda möjligheter att hjälpa de kanske 6–8 000 svenska patienter som varje år drabbas av symptomgivande skelettmetastaser.

Allt fler inser att dessa patienter är "ingens och allas", något som har ökat kvaliteten på omhändertagandet. Det är utmärkt, för det krävs ett bra samarbete mellan olika kliniker och discipliner för att resultatet ska bli det avsedda!

Diagnos av skelettmetastaser innebär så gott som alltid att fortsatt behandling blir palliativ. Därmed är inte sagt att behandlingen ska vara passiv, det finns få tillfällen där tidig och rätt behandling kan ha en så dramatisk effekt på patientens välbefinnande som vid skelettmetastaser. Målet är att patienten under sin återstående levnad ska vara så smärtfri och så självständig som möjligt.

FÖREKOMST OCH SYMPTOM

I obduktionsmaterial har man hittat skelettmetastaser i upp till 85 procent av patienter som behandlats för bröstcancer, prostatacancer eller lungcancer. Många av dessa hade dock inga symptom. Metastaser från bröstcancer, prostatacancer och lungcancer svarar för cirka 80 procent av alla skelettmetastaser. Resterande 20 procent är metastaser från thyroideacancer, njurcancer, gastrointestinal cancer, lymfom och myelomdestruktioner.

Skelettmetastaser är nästan alltid multipla, men vid framför allt njurcancer kan solitära metastaser förekomma¹. Lokalisationen av skelettmetastaser sammanfaller till stor del med förekomsten av röd benmärg i vuxen ålder, med andra ord finns skelettmetastaser oftast i kotpelare, bäckenben, revben, femur och humerus. Alla delar av skelettet kan dock drabbas. Skelettmetastaser indelas i lytiska (övervägande bennedbrytning), sklerotiska (övervägande bennybildning), samt permeativa (multipla millimeterstora lytiska förändringar i kortikalt ben). Risken för fraktur är störst vid lytiska och permeativa metastaser³.

Det vanligaste symptomet vid metastaser i skelettet är värk och belastningssmärta. Smärtan kan vara lokaliserad till ett ställe men det är inte ovanligt

med smärtor på flera ställen. Radierande smärta till följd av nervkompression är inte ovanligt vid metastaser i kotkroppar. Patologisk fraktur drabbar 8–30 procent och hyperkalcemi upp till 10 procent av patienterna. Kompression av ryggmärgen med pares till följd av metastaser i kotpelaren ses hos upp till 5 procent av patienter med skelettmetastaser^{1,2}.

PROGNOS

Överlevnaden vid metastaser i skelettet beror främst på vilken typ av primärtumör som patienten har. Patienter med bröstcancer, prostatacancer eller njurcancer kan överleva flera år medan överlevnaden vid lungcancer sällan överstiger 4–6 månader. Patienter med metastaser i viscera eller hjärna har kortare överlevnad än patienter med solitära skelettmetastaser⁴.

Det saknas dock tillförlitliga modeller för att skatta den förväntade överlevnaden, något som gör att valet av behandling, inklusive ett eventuellt kirurgiskt ingrepp, är subjektivt.

DIAGNOSTIK

De vanligaste symptomen är värk eller belastningssmärta samt symptom som tyder på hyperkalcemi. Det är inte ovanligt att en tumör upptäcks på grund av en patologisk fraktur. Även radierande smärtor som tyder på nervkompression kan vara första tecknet på skelettmetastaser.

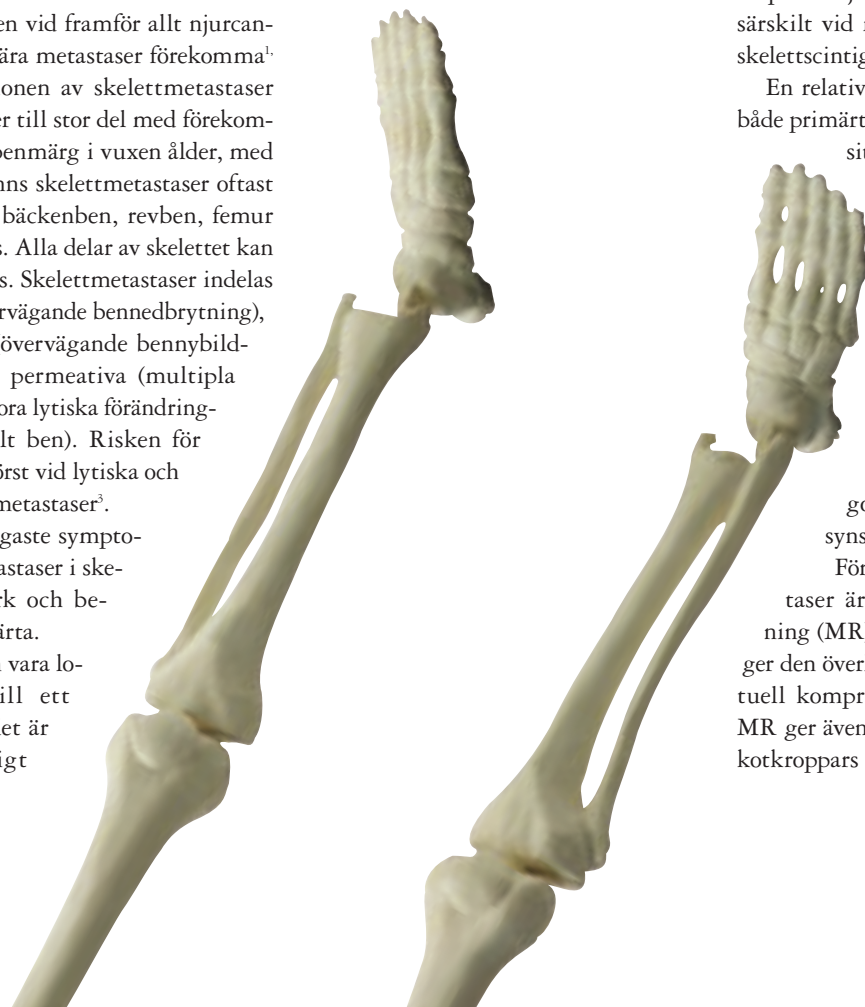
Radiologisk utredning

Vanlig röntgen är fortfarande basen i all utredning av patienter med skelettmetastaser. Även om det krävs att minst hälften av den trabekulära benstrukturen är borta för att metastasen ska synas är de flesta symptomgivande metastaser i rörbén tillräckligt stora för att upptäckas vid en röntgenundersökning. Destruktioner i sakrum och bäcken påvisas bäst med datortomografi (CT).

Skelettscintigrafi, som har hög sensitivitet men låg specificitet, kan påvisa misstänkta metastaser och kartlägga sjukdomens spridning. Den låga specificiteten gör dock att till exempel osteoporotiska kotkompressioner, insufficiensfrakturer i sakrum/bäcken eller infektioner kan vara svåra att skilja från skelettmetastaser. Om osteoblastaktiviteten är låg, som vid lytiska metastaser från exempelvis njurcancer eller lymfom, eller särskilt vid myelomdestruktioner, kan skelettscintigrafi vara normal.

En relativt ny teknik för diagnos av både primärtumör och metastaser är Positron Emissions Tomografi (PET). En noterbar felkälla med denna teknik är när förekomsten av metastaser är mycket utbredd. Anledningen är att tekniken bygger på kontrasten mellan normal och förändrad benmärg och om det inte finns någon normal benmärg kvar syns ingen skillnad.

För att utreda kotpelarmetastaser är magnetkameraundersökning (MR) förstahandsmetod, då den ger den överlägset bästa bilden av eventuell kompression av nervstruktur³. MR ger även en god bild av omgivande kotkroppars tillstånd, något som är vär-



defullt när man överväger operation. Däremot är det sällan av värde att använda MR för metastaser i rörben och bäcken, då ger i stället CT eller vanlig röntgen oftast bättre uppfattning om skelettstrukturen.

Metastaser från framförallt njur- och thyroideacancer samt myelomdestruktioner kan vara rikligt vaskulariserade med risk för betydande peroperativ blödning. I dessa fall kan det vara lämpligt att använda preoperativ angiografi och embolisering av tillförande tumörkärl.

Morfologisk utredning

Flertalet symptomgivande metastaser och patologiska frakturer uppträder hos

patienter som tidigare haft malign cancer. Om primärtumören är okänd kan punktionscytologi ge god ledning för fortsatt utredning. Rätt diagnos kan fås i över 90 procent av fallen och primärtumörens ursprung kan bestämmas hos två av tre patienter³. Finnålspunktion och/eller mellannålsbiopsi av metastaser i skelettet kan med fördel göras under genomlysningsskontroll eller med vägledning av CT.

Som regel bör man ta biopsi för histopatologisk undersökning i samband med eventuell operation eftersom det kan finnas alternativa diagnoser. Förutom att det kan finnas en annan primärtumör än den förväntade kan tillstånd som osteonekros, strålningsoseit och primär eller posttraumatisk osteoporos ge ett metastasliknande utseende. Det kan också finnas infektion i skelettet och omgivande strukturer som utan biopsi kan vara omöjlig att skilja från metastaser. Vid solitär skelettförändring är morfologisk verifikation nödvändig.

Om det finns misstanke om primär skelettumör (isolerad destruktion, destruktion lång tid efter behandling av primärtumören eller radiologisk bild som ger misstanke om skelettsarkom) måste man genomföra en mer omfattande utredning. Denna utredning görs i samråd med ortopedonkologiska centra i Lund, Göteborg, Linköping, Stockholm eller Umeå.

Övrig utredning

Det finns i dag ingen biokemisk markör i blod med tillräcklig sensitivitet och specificitet för att ha något värde i differentialdiagnostiken vid metastaser i skelettet. Dock talar kraftigt förhöjda halter (>40–50 µg/L) av prostataspecifikt antigen i serum (S-PSA) starkt för att det finns metastaser av prostatacancer i skelettet.

Okänd primärtumör

Vid framförallt prostatacancer, lungcancer och njurcancer är det inte ovanligt att sjukdomen debuterar med metastaser i skelettet som första symptom. Utredning vid etablerade metastaser i skelettet utan känd primärtumör bör inriktas mot att finna en botbar eller rimligt behandlingsbar primärtumör. Om denna utredning inte ger resultat är det sällan meningsfullt att göra ytterligare utredning för att hitta en primärtumör. Det är inte ovanligt att primärtumören aldrig identifieras trots noggrann utredning.

ICKE-KIRURGISK BEHANDLING

Strålbehandling

Strålbehandling är motiverad vid smärta orsakad av metastaser i skelettet, som förebyggande behandling vid risk för patologisk fraktur, vid kompression av ryggmärg eller cauda equina, samt som adjuvant behandling efter kirurgiskt ingrepp.

Behandlingen är av stort värde om man har smärtor orsakade av metastaser i skelettet och leder till fullständig smärtfrihet hos cirka hälften av patienterna samt betydande smärtlindring hos ytterligare cirka en tredjedel. Den smärtstillande effekten kommer inom 1–4 veckor och varar som regel länge.

Det finns inget enkelt samband mellan totaldos, fraktioneringsmönster och den uppnådda smärtstillande effekten.

"De senaste 10–15 årens utveckling har medfört att möjligheterna att hjälpa patienter med symptomgivande skelettmetastaser har ökat dramatiskt."

••• skelettmetastaser



Fallbeskrivningar

1. 75-årig kvinna med coloncancer sedan tre år. Kända metastaser i lungor, lever och skelett. Har fått strålbehandling mot vänster bäckenhalva för åtta månader sedan med till en början god effekt, men efterhand allt svårare rörelsesmärta. Är nu sedan tre veckor sängbunden på sjukhus på grund av rörelsesmärta från vänster höft, detta trots motsvarande 650 mg morfin per dygn. Röntgen visar uttalade destruktionsområden i vänster höftled (bild 1a). Opereras med Harringtonrekonstruktion av bäckenet samt höftprotes med kort femurdel (bild 1b). Kan mobiliseras till stående/gående på bara 2–3 dagar. Vid återbesök sex veckor efter operationen är patienten nästan smärfri, använder en kryckkäpp bara för balansens skull, vistas hemma och har kunnat minska opiatbehovet till enstaka morfintabletter vid behov.



Bild 1a

Bild 1b

2. 47-årig kvinna med myelom sedan fem år. Behandlad initialt med cytostatika och när sjukdomen framskrider med benmargstransplantation. Besvärar av tilltagande rörelsesmärta i höger axel, vilka efterhand blir så svåra att sjukhusvård krävs. Trots motsvarande 800 mg morfin per dygn har patienten närmast invalidiserande smärta från höger axel. Röntgen visar myelomdestruktion i humerus samt en odislokerad fraktur i proximala humerusmetafysen (bild 2a). Opereras med urskrapning, cementering samt mörkspikning av humerus (bild 2b). Redan dagen efter operationen kunde patienten sträcka fram höger hand och tacka för ingreppet (!). Efter en vecka kunde patienten skrivas ut till hemmet och vid återbesök sex veckor efter operationen använde patienten höger arm nästan normalt.

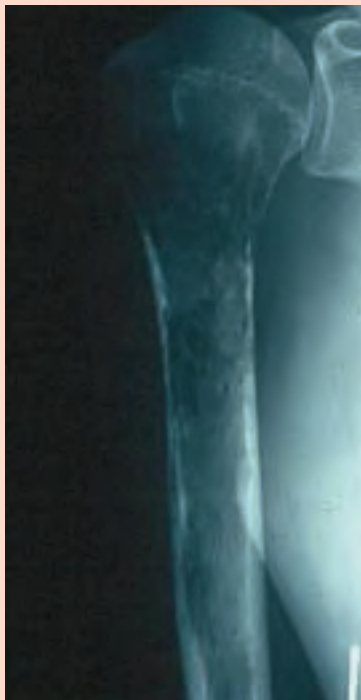


Bild 2a

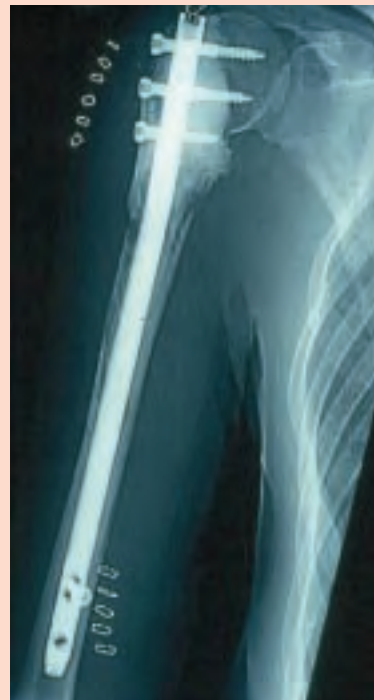


Bild 2b

Flera randomiserade studier har visat lika god effekt av en enda strålbehandling på 8–10 Gy som av flera uppdelade behandlingar på sammanlagt 20–30 Gy. En engångsdos om 8 Gy har också klara praktiska fördelar både för patienten och för strålbehandlingsenheten. För varje patient får dock, när man väljer dos och fraktioneringsmönster, ta hänsyn till förväntad överlevnad, allmäntillstånd, sjukdomsutbredning, platsen för metastasen, samt den behandlade vävnadsvolumen. För att begränsa tumörväxt efter operativt ingrepp, bör man däremot sannolikt eftersträva högre slutdos, till exempel 30 Gy fördelat på tio behandlingar. Strålbehandling efter operation bör sättas in efter att sårn läkts, det vill säga efter 2–3 veckor.

Radioaktiva isotoper/isotopkomplex med affinitet till benvävnad kan vara av stort värde vid utbredd skelettmetastaser, företrädesvis vid prostatacancer men även vid till exempel bröstcancer. I Sverige finns för närvarande två preparat registrerade: Strontium-89 klorid (Metastron®) samt Samarium-153 EDTMP (Quadramet®).

Medicinsk behandling

Hyperkalcemi vid malign sjukdom är ett vanligt paraneoplastiskt syndrom och bidrar i hög grad till morbiditeten vid cancer. Hyperkalcemin uppkommer ofta sent i förloppet, men utvecklas då snabbare än vid primär hyperparathyroidism och har ofta ett mer progressivt förlopp. Patienter med hyperkalcemi till följd av malign sjukdom får därför ofta symptom redan vid måttlig hyperkalcemi.

Hyperkalcemi behandlas genom rehydrering och ökad renal kalciumutsöndring med hjälp av diuretika. Bisfosfonater är effektiva både som behandling och som profylax mot malignitetsassocierad hyperkalcemi. Bisfosfonaternas roll vid profylaktisk behandling är delvis omstridd. Preparaten har väl dokumenterad effekt på skelettmorbiditet i form av minskad förekomst av hyperkalcemi, smärta och frakturer vid lytiska metastaser med de bäst dokumenterade effekterna för bröstcancer och multipelt myelom.

På senare år har man observerat en ökande förekomst av osteoporos hos patienter behandlade för tumörsjukdom.

"Lokalisationen av skelettmetastaser sammanfaller till stor del med förekomsten av röd benmärg i vuxen ålder, med andra ord finns skelettmetastaser oftast i kotpelare, bäckenben, revben, femur och humerus."

Den grupp som rönt mest intresse har varit kvinnor behandlade med adjuvant kemoterapi för bröstcancer. Mekanismen har, förutom en direkt cytotoxisk effekt på skelettet, bedömts vara behandlingsinducerad prematur menopaus. Förlusten av benmassa kan vara avsevärd (över 7 procent på ett år), men kan förhindras med bisfosfonatbehandling⁶.

Smärtbehandling

Den vanligaste orsaken till cancersmärta är metastaser i skelettet⁷. Det finns inget proportionellt samband mellan smärtintensitet och tumörtyp, metastasernas lokalisation, storlek eller antal. Skelettsmärta är ofta en kombination av rörelserelaterade och neurogena smärtskomponenter vilket kan försvåra behandling. Effektiv smärtbehandling är ur humanitär synpunkt högt prioriterad men innebär också fysiologiska vinster genom att man hämmar smärtutlösta stressreaktioner. WHO:s riktlinjer ("analgetikastegen") är grunden för den medikamentella smärtbehandlingen.

Patienter som har cancer med metastaser har före ett kirurgiskt ingrepp ofta långvariga smärtproblem med ett stort intag analgetika, vilket kan leda till smärtbehandlingsproblem efter operationen. Preoperativ smärta medför ett överkänsligt smärtsystem och ett ökat analgetikabehov efter operationen. Tyvärr förekommer alltför ofta att man oavsiktligt slutar med opioider i samband med operation. Den postoperativa smärtbehandlingen bör därför planeras preoperativt i samråd med anestesilog och smärtspecialist.

KIRURGISK BEHANDLING

De första försöken att operativt åtgärda symptomgivande metastaser i skelettet gjordes under 1950-talet. Emellertid var resultaten så dåliga att ortopedens roll under många år var obetydlig, många patienter dog under operationen och rekonstruktionerna höll i många fall bara kort tid. Men under de senaste 10–15 åren har erfarenheterna från ledproteskirurgi, frakturkirurgi och tumörkirurgi lett till helt andra möjligheter att ortopediskt hjälpa patienten.

I de allra flesta fall är indikationen för operation smärta och funktionsbortfall och alltså inte förekomst av tumör. Detta kan tyckas märkligt att påpeka, men

påståendet har implikationer som vid en första betraktelse inte är alldeles uppenbara: Patienten ska bli smärtfri och återfå funktionen även om metastasen finns kvar och det är inget självändamål att få bort all tumörväxt. Det finns också patienter som levt länge efter en operation. Om det rör sig om en solitärt påvisbar skelettmetastas av njurcancer eller gastrointestinal cancer finns det goda belägg för att det lönar sig med radikal operation enligt samma principer som för primära skelettumörer.

Om man hittar symptomgivande metastaser i kotpelare, extremiteter eller bäckenskelett ska operation övervägas som behandlingsalternativ. Vid mycket kort förväntad överlevnad, vid dåligt allmäntillstånd eller om komplicerande samtidig sjukdom finns bör i första hand andra alternativ provas, häribland analgetikabehandling och/eller strålbehandling. Om operation är tekniskt möjlig och patienten bedöms klara anestesi och ingreppet kan dock detta vara det bästa alternativet, som ytterligare stärks om överlevnaden bedöms längre än tre månader eller om tumören är dåligt strålkänslig eller redan bestrålad till full dos.

Primärtumörens art ger en viss vägledning om förväntad överlevnad. Dock är en kort förväntad överlevnad ingen absolut kontraindikation mot operation, även i denna situation kan en operation vara av värde. Vår erfarenhet är att beslutet om operation eller inte i de flesta fall är ganska enkelt att ta, men att det kräver att man själv undersöker patienten och presenterar de olika alternativen med risker och vinster. I många fall har patienten situationen alldeles klar för sig och uttrycker tydliga önskemål. Somliga patienter avböjer också för stunden operation om de bara vet att man kan operera om det blir värre.

Risk för frakturer

Sedan många år har i litteraturen följande röntgenfynd sagts tala för frakturrisk: destruktion i rörben (framför allt i femur) större än 2,5 cm, destruktion i rörben omfattande mer än 50 procent av kortikalis, samt destruktion som orsakar avlösning av trokanter minor. Förutom dessa röntgenologiska kriterier har belastningssmärta ansetts betyda frakturrisk. Det är svårt att finna något vetenskapligt

stöd för några av dessa kriterier⁸. Belastningssmärta är emellertid lättast att använda sig av eftersom det definitions-mässigt medför att man behandlar patienter med symptomgivande metastaser. Vår och andras erfarenhet är att merparten av de patienter vi opererat för "spontan patologisk fraktur" har haft belastningssmärta en längre eller kortare tid innan frakturen blev uppenbar.

Normalt kombineras operation med postoperativ strålbehandling. I vissa fall med stor mjukdelskomponent runt destruktionen kan det dock vara fördelaktigt, under förutsättning att det går att vänta med tanke på smärtorna, att redan före operationen ge strålbehandling och operera 2–3 veckor efter avslutad behandling.

Metastaskirurgi är annorlunda

Metastaskirurgi skiljer sig delvis från traditionell frakturkirurgi. Vid en patologisk fraktur kan man inte förvänta sig att benet läker normalt. Vidare kan man inte räkna med att omgivande skelett, även om det ser normalt ut på röntgen, har normal hållfasthet, man måste förutsätta att det finns metastasväxt i hela den angripna skelettdelen. Implantatet kommer att belastas förhållandevis hårdare under längre tid och måste därför vara mekaniskt starkare än vad som krävs för motsvarande icke-patologiska fraktur. Därför bör man till exempel välja en så kallad rekonstruktionsmärghspik hellre än en vanlig märghspik. Stabilisering med skruv och platta bör undvikas på grund av risk för metallut-mattning och plattbrott, men om denna metod används måste kompletterande urskrapning och cementering ske.

Adaptationsosteosyntes (osteosyntes där frakturen hålls på plats men inte tål belastning) har ingen plats i behandlingen av skelettmetastaser. Om patienten av något skäl inte kan opereras, men behöver någon form av stabilisering, kan ortoser ge viss lindring.

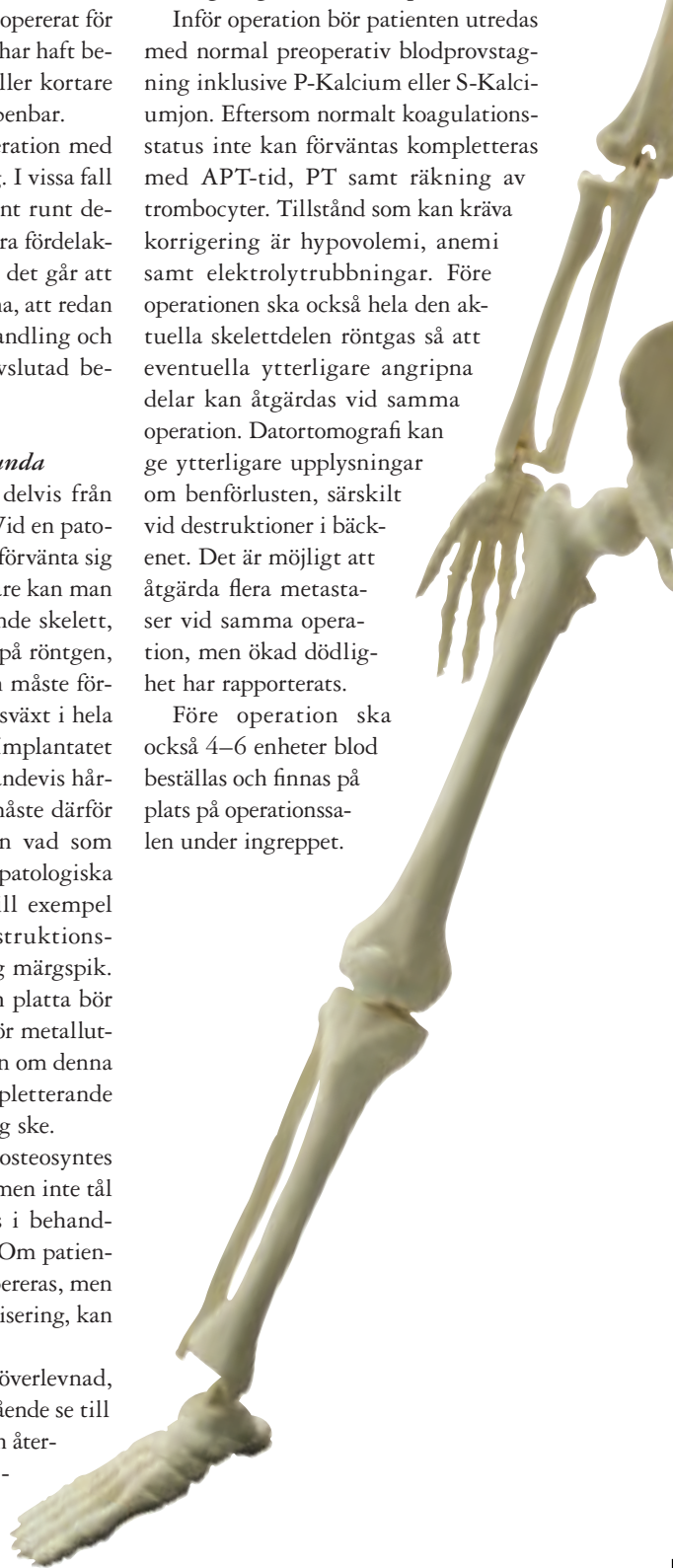
Patienten har begränsad överlevnad, därför är det viktigt att omgående se till att patienten blir smärtfri och återfår funktion. Rekonstruktionen ska tåla full belastning omedelbart. Smärtfrihet har prioritet före återställande av funktion om båda dessa mål inte kan uppnås.

Överväganden före operation

Patienten ska opereras så fort detta kan göras på bästa och säkraste vis, vilket vanligen är dagtid och av vana operatörer som tillsammans med patient och anhöriga tagit beslut om operation.

Inför operation bör patienten utredas med normal preoperativ blodprovstagning inklusive P-Kalcium eller S-Kalciumjon. Eftersom normalt koagulationsstatus inte kan förväntas kompletteras med APT-tid, PT samt räkning av trombocyter. Tillstånd som kan kräva korrigering är hypovolemi, anemi samt elektrolytrubbningar. Före operationen ska också hela den aktuella skelettdelen röntgas så att eventuella ytterligare angripna delar kan åtgärdas vid samma operation. Datortomografi kan ge ytterligare upplysningar om benförlusten, särskilt vid destruktioner i bäckenet. Det är möjligt att åtgärda flera metastaser vid samma operation, men ökad dödlighet har rapporterats.

Före operation ska också 4–6 enheter blod beställas och finnas på plats på operationssalen under ingreppet.



Överväganden under operation

Friläggningen bör vara ordentlig, dissektionen ska ske försiktigt och med beredskap för att kärlanatomien kanske inte stämmer. Märginnehåll ska helst slevas ut eller borraras bort med skarpa borrar, detta för att minimera mängden märg och tumör som pressas ut i cirkulationen. Det är väsentligt att patienten kontinuerligt volymsubstitueras, särskilt inför cementering då annars risken för blodtrycksfall är stor. Antibiotikaprofylax ska ges med penicillinastabilt penicillin, till exempel cefalosporinpreparat eller motsvarande. Profylaxens längd bör inte understiga tre dagar. För särskilt infektionskänsliga patienter bör profylax ges till såret är torrt. För att förebygga trombos ska man ge ett lågmolekylärt heparinderivat tills patienten är fullt mobiliserad, vilket normalt innebär fyra veckors behandling.

Med undantag för metastaser från njur- och thyroideacancer samt myelomdestruktioner behöver man inte räkna med någon större blödning när man skrapar ur metastasen. Blodtomt fält användes där detta är möjligt. Då metastasen incideras kan en kraftig blödning uppstå. Denna blödning är svårstoppad med diatermi eller ligatur men går att kontrollera om metastasen raskt slevas ur och området tamponeras med dukar eller bencement.

Rekonstruktionsmetoder

Kirurgisk radikalitet behövs normalt inte. I de flesta fall räcker det med att skrapa ut tumören och komplettera med strålbehandling och övrig onkologisk behandling. Är dock den förväntade livslängden lång och det enbart rör sig om en påvisbart solitär metastas kan man dock överväga ett radikalt ingrepp.

• Humerus

För caput humerimetastaser är, om patientens tillstånd medger detta, resektion och ersättning med endoprote att föredra, annars används läsbar mörghspik och cementering. Diafysära humerusmetastaser opereras med läsbar mörghspik och vid behov cementering som ger full stabilitet omedelbart. Denna metod ger tillräcklig stabilitet även för mycket proximala och distala destruktioner. Metastaser i eller precis ovan kondylplanet behandlas bäst

"Det vanligaste symtomet vid metastaser i skelettet är värk och belastningsvärk."

med plattfixation efter urskrapning och cementering eller med rekonstruktion med flera tunna och långa mörghspikar i kombination med cementering. Vid uttalad destruktion kan specialbeställd armbågsprotes övervägas.

• Underarm

Metastaser i radius eller ulna är sällsynta. En kombination av grövsta möjliga mörghspik och cementering kan användas.

• Båken

Skador i de delar av höftbenet som inte är viktbarande behöver sällan opereras. Periacetabulär destruktion behandlas beroende på omfattning, som bäst kartläggs med CT. Om mediala och laterala väggarna i skelettet supraacetabulärt är strukturellt intakta räcker oftast urskrapning av mjukt ben, cementering och traditionell höftartroplastik. Om mediala väggen i acetabulum eller benet i området upp mot sakro-iliacaleden är radiologiskt angripet kråvs ytterligare rekonstruktion. Enbart protrusionsringar räcker sällan, dessa lossnar med tilltagande destruktion. Rekonstruktion enligt Harrington är en utmärkt metod som länge står emot fortskridande skador. Denna metod innebär att en grupp helgångade pinnar borraras från acetabulum upp i sakro-iliacaleden samt en andra grupp pinnar från anteriora delen av crista iliaca ner mot acetabulum, så att fem till sju pinnar möts i acetabulum och cementeras ihop med cupen.

• Femur

Vid cervikal eller trokantär höftfraktur är det otillräckligt med traditionell osteosyntes. En patologisk cervikal höftfraktur som fixeras med exempelvis LIH-pinnar läker aldrig och kråver ofelbart revision. Total eller bipolär

höftartroplastik bör användas primärt och det är då fördelaktigt att använda en lång femurdell (30 cm eller längre) för att förhindra lossning med fortskridande destruktion. Girdlestoneoperation har rapporterats vara ett gott alternativ för att uppnå smärtfrihet hos en patient som inte var gångare före frakturen men bör bara användas i undantagsfall. Subtrokantära frakturer behandlas med total eller bipolär höftartroplastik med lång femurdell. Diafysära metastaser behandlas bäst med mörghspikning med läsbar rekonstruktionssspik kombinerat med urskrapning och cementering av metastasen. I första hand bör spiken låsas med en eller två skruvar upp i collum femoris för att undvika att collum efterhand skjutas av. Isolerade distala destruktioner kan opereras med retrograd suprakondylär mörghspik och cementering.

• Knå

En metastas i femur- eller tibiacondyl opereras lämpligen med urskrapning och cementering, eventuellt förstärkt med platta. Större och mer omfattande destruktioner i knåleden kan opereras med endoprote av rekonstruktionstyp.

• Underben

Diafysära metastaser opereras med läsbar mörghspik och cementering. Flera tunnare mörghspikar i kombination med urskrapning och cementering kan också användas.

Recidiv

Även med optimal rekonstruktion är risken för nya frakturer eller lossning stor, särskilt hos de patienter som lever mer än två år efter operation. Detta beror huvudsakligen på fortsatt tumörväxt. Man kan då överväga att operera igen. Vid svåra smärttillstånd på grund av patologisk fraktur som inte anses möjlig att operera och som inte heller kan behandlas på annat sätt kan amputation vara ett alternativ för att göra patienten smärtfri och möjlig att mobilisera.

Mobilisering

Den opererade patienten ska kunna mobiliseras omedelbart, full belastning ska vara tillåten. Det kan dock förekomma metastaser i andra delar av kroppen som försvårar mobilisering. Då det inte är ovanligt att patienten inte kunnat an-

vända den drabbade extremiteten under veckor/månader är det snarast regel att patienten upplever ökad värk från mjukdelar ("träningssmär") under en tid efter ingreppet. Patienten bör informeras om detta och träningen anpassas.

I nästa nummer av **Onkologi i Sverige** skriver **Pelle Gustafson** och **Johan Nilsson** om hur man behandlar kotpelarmetastaser.

Referenser

1. Vårdprogram för vuxna patienter med skelettmetastaser 2003. Onkologiskt Centrum, Södra sjukvårdsregionen. ISBN 91-85738-60-3. www.ocsyd.lu.se
2. Vårdprogram 2001 Skelettmetastaser. Diagnostik, behandling och uppföljning i Stockholm-Gotlandregionen. Onkologiskt Centrum, Stockholm-Gotland. www.sll.se/docs/w_oc/pdf/vp_skelett_2001.pdf
3. Galasko CSB. Diagnosis of skeletal metastases and assessment of response to treatment. Clin Orthop 1995; 312: 64-75.
4. Bauer HCF, Wedin R. Survival after surgery for spinal and extremity metastases. Prognostication in 241 patients. Acta Orthop Scand 1995; 66(2): 143-146.
5. Wedin R, Bauer HCF, Skoog L, et al. Cytological diagnosis of skeletal lesions: analysis based on fine needle aspiration biopsy in 110 tumor patients. J Bone Joint Surg (Br) 2000; 82-B: 673-678.
6. Paterson AHG. Prospects of Bisphosphonates: for the prevention of bone metastases. In: Tumor Bone Diseases and Osteoporosis in Cancer Patients (Ed. Body JJ). Marcel Dekker, Inc, New York, Basel, 2000, pp 435-456.
7. Mercadante S. Malignant bone pain: pathophysiology and treatment. Pain 1997; 69: 1-18.
8. Hipp JA, Springfield DS, Hayes WC. Predicting pathologic fracture risk in the management of metastatic bone defects. Clin Orthop 1995; 312: 120-135.

PELLE GUSTAFSON, DOCENT, ÖVERLÄKARE, ORTOPEDISKA KLINIKEN, UNIVERSITETSSJUKHUSET I LUND



JOHAN NILSSON, AVDELNINGSLÄKARE, ORTOPEDISKA KLINIKEN, UNIVERSITETSSJUKHUSET I LUND



Procren Depot
Förfylld spruta 11,25 mg

PROCREN[®]
DEPOT
LEUPRORELIN

Enkel GnRH-administrering!



Indikation: Prostatacancer i avancerat stadium då orkidektomi ej anses indicerad.
Dosering: Den rekommenderade dosen för subcutan injektion är 11,25 mg en gång var tredje månad. Behandlingen bör ej avbrytas vid remission eller förbättring. **Förpackning:** Procren Depot 11,25 mg förfylld spruta består av en förfylld spruta med 23 G nål och två st spritsuddar. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot leuprorelin, liknande nonapeptider, eller något hjälpämne. För fullständig produktinformation, se www.fass.se

Abbott Scandinavia AB, Box 509, 169 29 Solna,
tel: 08-546 567 00, www.abbott.se

Abbott
A Promise for Life

Mångsidigt på internationell MELANOMKONFERENS i Stockholm

The 6th International Conference on the Adjuvant Therapy of Malignant Melanoma i Stockholm den 15–17 juni 2006 lockade över 200 deltagare. Med tyngdpunkt på utveckling av adjuvant terapi fick deltagarna under tre dagar en god sammanfattning av aktuella utvecklingslinjer och problemställningar inom melanomområdet, skriver överläkare **Johan Hansson**, Institutionen för onkologi-patologi, Karolinska institutet.

Det inledande föredraget illustrerade Rona MacKie, Glasgow, hur epidemiologiska data kan användas för att identifiera högriskgrupper bland melanompatienter som sedan kan erbjudas adjuvant terapi. Hon drog slutsatsen att patienter med en tumör som är under en millimeter tjock inte är i behov av adjuvant behandling medan resultatet av sentinel node-biopsi av lymfkörtlar är av stort värde för att identifiera patienter med hög risk för subklinisk metastasering bland patienter med tjockare melanomtumörer.

BASAL TUMÖRBIOLOGI

Under en session om basal biologi presenterade Meenhard Herlyn, Philadelphia, studier av melanomceller odlade i tredimensionell kultur i form av sfäroider eller implanterade i kollagen. Det visade sig att melanomcellerna då blev betydligt mera resistent mot kemoterapi, jämfört med i vanliga odlingsförhållanden. Likaså blev melanomcellerna resistent mot specifik blockering av enskilda signalvägar.

Däremot kunde tillväxt av melanomceller under dessa odlingsförhållanden stoppas genom att med små molekyler specifikt blockera mer än en signalväg, till exempel både MAP-kinas- och PI3-kinas-signaler. Detta talar för att kombinationer av specifika målriktade terapier behövs för att få effekt på melanomtumörer hos patienter.

Genom nya markörer har man även identifierat stamcellspopulationer i melanomtumörer, vilka tycks vara mera terapiresistent. Detta kan implicera att en kombination av terapi kan behövas: en som verkar mot den huvudsakliga tumör-cellspopulationen och en som slår ut den mera resistent stamcellspopulationen.

PATOLOGI OCH PROGNOSEMARKÖRER

David Elder, Philadelphia, presenterade aktuella data om möjligheten att från primärtumörens histopatologi erhålla prognostisk information om risken för framtida metastaser. Förutom tidigare parametrar som tumörtjocklek, invasionsnivå enligt Clark och ulceration påvisade han betydelsen av förekomst av

"tumörogen" dermal proliferation och mitosfrekvens.

Med hjälp av dessa parametrar hade algoritmer för att indela melanom i separata prognostiska kategorier utvecklats.

Alain Spatz, Paris, presenterade aktuella resultat om genexpressionsprofiler i primära melanom i relation till prognos. Genom studier med mikroarrayteknik hade man identifierat 254 gener som var associerade till risk för metastasering, varav ett mindre antal validerats med immunhistokemi i ett större tumörmaterial.

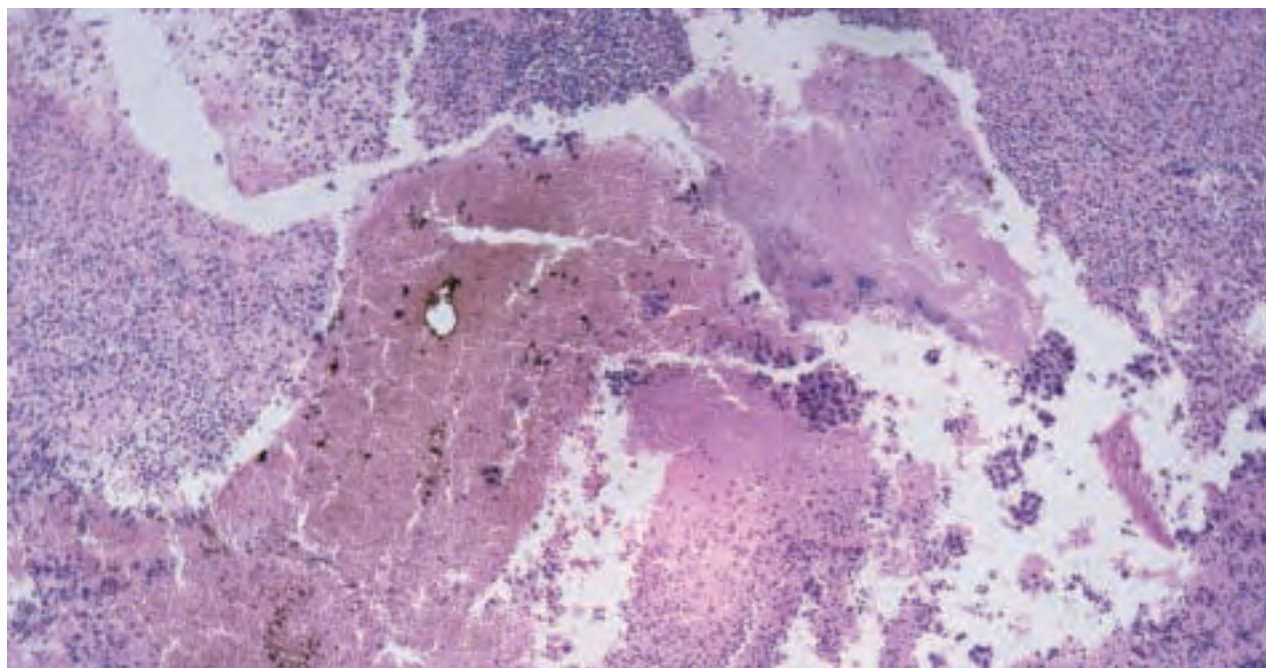
Bland gener som var signifikant associerade till sämre prognos förekom gener involverade i aktivering av DNA-replikation, DNA-reparationsgener samt topoisomeras II. Dessa initiala resultat kan förhoppningsvis utvecklas till nya kliniskt användbara prognostiska markörer i primära melanom.

CYTOSTATIKARESISTENS

Terapiresistens är ett dominerande problem vid försök till medicinsk behand-



»» Sammanfattningsvis gav konferensen en mångsidig översikt över aktuella utvecklingslinjer inom melanomområdet och gav utblickar över relevanta landvinningar inom basal biologi, molekylär genetik och proteomik. ««



ling av melanom och denna resistens har bidragit till misslyckandet att utveckla en verksam adjuvant cytostatikabehandling vid melanom. Alkylerande medel som DTIC och temozolomid är de mest studerade cytostatika vid melanombehandling.

Geoff Margison, Manchester, gav en översikt över dessa medels verkningsmekanismer med tonvikt på induktion och reparation av DNA-skador. Ett stort antal DNA-lesioner uppstår vid behandling och flera reparationsmekanismer är involverade. Prekliniska studier talar för att variationer i DNA-reparation är viktiga resistensmekanismer mot denna typ av cytostatika.

Suzanne Egyházi, Stockholm, redogjorde för studier av humana melanomtumörer som talar för att genetisk instabilitet och variationer i promotormetylering i det viktiga DNA-reparationsproteinet MGMT är av betydelse för effekten av behandling med dessa läkemedel.

Mark Middleton, Oxford, diskuterade möjligheten att motverka resistens mot DNA-skadande cytostatika. Strategierna har bland annat inriktat sig mot att hämma DNA-reparationsproteinet MGMT. Lomeguatrib är en potent inhibitor av MGMT som nyligen studerats i en fas I-studie i kombination med temozolomid.

Man kunde påvisa mer än 95 procent inhibition av MGMT i tumörbiopsier i kombination med tolererbar toxicitet.

Dessa initiala resultat har lett till en randomiserad fas II-studie vid metastaserande melanom där effekterna av temozolomid med eller utan lomeguatrib undersöks. I en preliminär analys sågs liknande responssiffror för båda behandlingsgrupperna.

En annan metod att försöka sensitisera melanomtumörer är genom att minska hypermetylering av promotorregioner till exempel i MGMT-genen. Decitabine är ett läkemedel som orsakar hypometylering av cytosinbaser och som i fas I-studier visat sig leda till 30–45 procent minskad metylering.

Detta läkemedel kan tänkas verka på multipla gener av betydelse som till exempel MGMT, tumörsuppressorgen CDKN2A (p16) och gener involverade i intracellulär signalering och apoptosreglering. I slutsatsen framhölls att de begränsade framgångarna hittills med farmakologisk resistensmodulering kan bero på att man fokuserat på enstaka resistensmekanismer, medan sannolikt multipla mekanismer måste angripas för att förbättra den terapeutiska effekten.

ADJUVANT INTERFERONBEHANDLING

Adjuvant behandling med interferon- α (IFN- α) har studerats intensivt det senaste decenniet. John Kirkwood, Pittsburgh, gav en historisk återblick på studier av framförallt adjuvant behandling med höga doser IFN- α vid högriskmelanom i USA. Dessa studier har sam-

mantaget visat på en positiv effekt på recidivfri överlevnad med 33 procent minskad risk för återfall, medan ingen signifikant förbättring av total överlevnad påvisats.

Dessa begränsade effekter erhålls till priset av en avsevärd toxicitet under det år behandlingen pågår. Detta har lett till en pågående studie E1697, som även EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) kommer att medverka i, där endast fyra veckors induktionsterapi med högdos IFN- α jämförs med en obehandlad kontrollgrupp.

Då behandling med IFN- α har avsevärd toxicitet och endast en liten andel av patienterna har nytta av behandlingen är det viktigt att försöka utveckla prediktiva markörer som kan identifiera den subgrupp av patienter som har sjukdom som svarar på behandlingen. I detta syfte pågår en neoadjuvant studie (UPCI 00-008) där patienter med regionala lymfkörtelmetastaser erhåller preoperativ behandling med högdos IFN- α under fyra veckor och effekten på lymfkörtelmetastaser utvärderas och jämförs med biologiska markörer.

Preliminära resultat visar att en ökad infiltration av vissa lymfocytpopulationer och effekter på signalmolekylerna STAT1 OCH STAT3 är korrelerat till effekt på tumörsjukdomen. Vidare studier av denna typ kan leda till prediktiva tumörmarkörer.

Helen Gogas, Aten, redogjorde för resultat av en grekisk studie av autoimmunitet i samband med adjuvant behandling med högdos IFN- α . Det visade sig att den andel av patienterna som utvecklade autoimmuna reaktioner, i form av autoantikroppar eller kliniska manifestationer som vitiligo och hypothyreos under behandling med IFN- α också var den grupp som verkade ha en positiv effekt av behandlingen.

Detta talar för att det är de immunologiska effekterna av behandling med IFN- α som har störst terapeutisk betydelse och att autoimmunitet kan vara en markör för positiv effekt av IFN- α . Men dessa resultat kan inte tillämpas som prediktivt test för interferonkänslighet, eftersom autoimmuna reaktioner uppkommer först efter varierande tids behandling med IFN- α . Studier för att hitta prediktiva markörer relaterade till autoimmunitet pågår, till exempel HLA-genotyp och genetiska varianter av vissa gener (CTLA-4 och FOXP3).

SPECIFIK MÅLRIKTAD TERAPI

På senare år har det visat sig att aktivering av specifika signalvägar bland annat genom aktiverande mutationer i protoonkogener är vanliga, och sannolikt tidiga, händelser under utvecklingen av melanomtumörer. Sålunda är aktiverande mutationer i BRAF-genen som kodar för B-Raf, ett proteinkinase som via MAP-kinaser påverkar cellproliferation, differentiering och överlevnad, mycket vanliga.

Richard Marais, London, berättade att en specifik mutation i BRAF-genen (V600E) är dominerande i melanomtumörer och denna specifika mutation ökar B-Raf-proteinets kinasaktivitet cirka 500 gånger. Detta muterade protein stimulerar både cellproliferation och cellöverlevnad, sannolikt bland annat genom nedreglering av den anti-proliferativa transkriptionsfaktorn MITF.

Detta gör muterat B-Raf till ett intressant terapeutiskt target vid melanom. Denna strategi har man hittills försökt tillämpa genom studier av en specifik B-Raf-inhibitor, sorafenib (se

nedan). Man försöker emellertid även utveckla mera specifika och effektiva läkemedel. Ett exempel är 17-AAG, en substans som binder till och inhiberar HSP90-proteinet, vilket i sin tur leder till nedbrytning av B-Raf. Det kommer att testas i kliniska studier inom kort.

Keith Flaherty, Philadelphia, gav en översikt över målriktade terapier vid melanom, med tonvikt på försök att inhibera muterat B-Raf. Sorafenib är en specifik inhibitor av B-Raf, som även inhiberar en rad andra tyrosinkinaser, bland andra C-Raf, VEGF- och PDGF-receptorer samt c-kit.

I initiala studier av sorafenib som enda läkemedel vid metastaserande melanom erhöles inga tumörresponser. I en fas II-studie av sorafenib i kombination med paklitaxel och karboplatin hos 105 melanompatienter med generaliserad sjukdom, varav två tredjedelar progressierat på tidigare medicinsk behandling, har däremot lovande resultat erhållits. Sålunda sågs objektiva tumörremissioner hos 27 procent av patienterna medan 58 procent uppvisade stabil sjukdom och mediantiden för progressionfri överlevnad var 8,8 månader.

Av intresse är att det inte finns någon korrelation mellan förekomst av BRAF-mutation och terapieffekt, vilket talar för att andra mål än B-Raf kan vara viktiga för behandlingseffekterna.

Resultaten av denna fas II-studie har lett till en stor pågående randomiserad fas III-studie (E2603) på 800 melanompatienter med avancerad sjukdom som randomiseras till antingen sorafenib eller placebo i kombination med paklitaxel och karboplatin.

Det planeras även en adjuvant fas III-studie på patienter med högriskmelanom där patienterna randomiseras till behandling med antingen sorafenib-paklitaxel-karboplatin eller högdos IFN- α . Sorafenib i kombination med antingen DTIC eller temozolomid har även visat aktivitet i fas II-studier.

Stora ansträngningar görs för att hitta mer potenta och specifika inhibitorer av B-Raf. En av dessa, CHIR-265, prövas för närvarande i fas I, medan en an-

nan, PLX-4032, som är selektiv för muterat B-Raf beräknas påbörja fas I-prövning i slutet av 2006. Förutom detta planeras även kliniska prövningar av inhibitorer av MAP-kinaser.

FORSKNING OCH FRAMTIDEN

Konferensens avslutande session ägnades åt framtida utvecklingslinjer inom melanomforskning. Behovet av internationellt samarbete, god infrastruktur och goda teknologiska plattformar underströks.

I denna session redogjorde Peter Riegman, Rotterdam, för TuBaFrost-projektet som lett till uppbyggnad av en europeisk virtuell tumörbank med en central databas och ett antal lokala vävnadsbiobanker med färskfrusna tumörbiopsier. Förutom databasen finns även virtuell mikroskopi som tillåter granskning av histopatologi över internet.

Mathias Uhlén, Stockholm, presenterade utvecklingslinjer inom genetik och proteomik. I ett samarbete mellan bland annat KTH och Uppsala universitet utvecklas en human proteinatlas.

Hittills har cirka 2 000 antikroppar mot en omfattande uppsättning av humana proteiner tagits fram och dessa har därefter använts för att karakterisera 48 olika humana vävnader och 20 olika tumörtyper. Denna atlas är fritt tillgänglig via internet och mikroskopiska bilder av vävnadsarrayer med immunhistokemi finns tillgängliga. Tanken är att denna kartläggning av proteiner ska bidra till utveckling av nya biomarkörer bland annat inom onkologi.

Sammanfattningsvis gav konferensen en mångsidig översikt över aktuella utvecklingslinjer inom melanomområdet och gav utblickar över relevanta landvinningar inom basal biologi, molekylär genetik och proteomik.

Nästa konferens i denna serie, the 7th International Conference on the Adjuvant Therapy of Malignant Melanoma, kommer att äga rum i Marseille i Frankrike juni 2008. Jag kan varmt rekommendera alla melanomintresserade kollegor att delta i detta möte.

JOHAN HANSSON, DOCENT, ÖVERLÄKARE, INSTITUTIONEN FÖR ONKOLOGI-PATOLOGI, KAROLINSKA INSTITUTET OCH KLINIKEN FÖR ONKOLOGI, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, STOCKHOLM

