

Onkologi i sverige

den oberoende
tidningen för
svensk cancervård

**Scandinavian
Sarcoma Group:
Tumörens biologi mål
för cancer behandling**

**Bröstcancerrecidiv
kostar mer än tidigare
studier visat**

**Brachyterapi vid
kolorektal cancer**

KLINIKEN I FOKUS

**Njurteamet på Urologen
Sahlgrenska Universitetssjukhuset**

Neulasta®

minskar incidensen
av febril neutropeni
effektivare
än dagligt G-CSF¹
–med EN injektion per
kemoterapicykel²



Neulasta® (pegfilgrastim) R_x. **Indikation:** Reduktion av durationen av neutropeni och incidensen febril neutropeni hos patienter som behandlas med cytotoxisk kemoterapi för malignitet (med undantag för kronisk myeloid leukemi och myelodysplasi).

Dosering: En dos av 6 mg (en förfylld spruta) Neulasta rekommenderas för varje kemoterapicykel, administrerad som en subkutan injektion cirka 24 timmar efter behandlingen med cytotoxisk kemoterapi. För fullständig information vid förskrivning, produktresumé (Amgen 04/2008) och aktuella priser, se www.FASS.se och www.lfn.se



Den första och enda 100% humana monoklonala antikroppen för behandling av metastaserad kolorektalcancer hos patienter med vildtyp KRAS*

Målstyrd effekt
Säkert val
Varje dag är värdefull



* **Vectibix®** (panitumumab) R_x. **Indikationer:** Vectibix är indicerat som monoterapi vid behandling av patienter med EGFR-uttryckande metastaserande kolorektal cancer med icke-muterad (vildtyp) KRAS efter behandlingssvikt med kemoterapiregimer innehållande fluoropyrimidin, oxaliplatin och irinotekan. Koncentrat till infusionsvätska, lösning 20 mg/ml. Injektionsflaska.

Datum för översyn av produktresumén: 2008-12.

För fullständig information vid förskrivning, produktresumé och aktuella priser, se www.fass.se



Använd resurserna intelligent

I tider med knappa resurser ökar incitamentet att spara. Detta gäller både i privat och offentlig verksamhet. Många gånger sparas det utan att man har bra underlag för att fatta beslut. Man stryker synliga poster men har kanske inte alltid tänkt igenom vilka konsekvenser det får på längre sikt.

Nästa år kommer klinikerna troligen att känna av den lågkonjunktur vi är inne i. Skatteintäkterna till landstingen kommer att bli lägre på grund av den stigande arbetslösheten och därmed kommer nya sparkrav som ett brev på posten.

Är det då rimligt att det är den sjukhus- eller klinikchef som skriker högst som får tilldelning eller går det att fördela pengarna på ett smartare sätt?

Begreppet hälsoekonomi börjar bli alltmer känt och accepterat även inom vården och det finns nog ett visst fog för att det kan vara en metod att hitta ljuset i mörkret. Om varje åtgärd som genomförs, oavsett om det är en operation, läkemedelsbehandling eller något annat, har analyserats med avseende på de kostnader och besparingar som åtgärden medför är det också lite lättare att bestämma vad som är bra respektive mindre bra att spara på. Prioriteringarna får då en fastare grund.

Ett bra exempel på detta synsätt är en studie som genomförts i Uppsala län där en grupp läkare tittat på kostnaderna för att behandla metastaserad bröstcancer och kommit fram till att de är väsentligt mycket högre än vad man tidigare trott. Enligt Socialstyrelsens uppskattning kostar ett HER2-positivt recidiv 121 000. I Uppsalastudien beräknades kostnaden till 1 134 000!

Det innebär att besparingarna med adjuvant behandling och förebyggande åtgärder är större än vad man tidigare trott. I Henrik Lindmans artikel kan du läsa mer om studien.

Trevlig läsning!

Patrik Gustavsson
chefredaktör

redaktionsråd



Bo Lennernäs
Överläkare, Docent
Jubileumskliniken
Sahlgrenska
Universitetssjukhuset



Sören Lehmann
Bitr. Överläkare
Hematologiskt Centrum
Karolinska Universitets-
sjukhuset, Huddinge



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



Pär Stattin
Överläkare, Docent
Urologiska kliniken
Norrlands Universitetssjukhus



Elisabet Lidbrink
Överläkare,
Radiumhemmet
Karolinska Universitets-
sjukhuset



Sverre Sörenson
Överläkare, Docent
Medicinkliniken
Ryhov, Jönköping

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

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



Onkologi i Sverige är TS-kontrollerad

Roche Onkologi



54

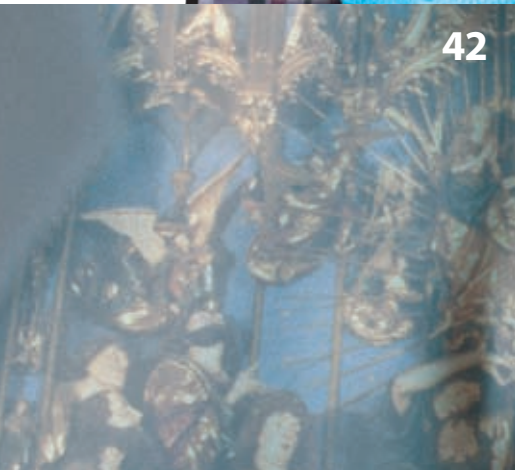


14

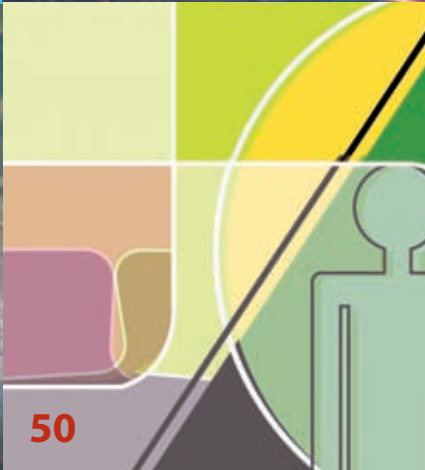


68

42



50



62



Hälsoekonomi

Bröstcancerrecidiv kostar mer än tidigare studier visat
Henrik Lindman

14

Lungcancer

Stereotaktisk strålbehandling effektivt för tidig lungcancer
Pia Baumann

20

Kongressreferat

Scandinavian Sarcoma Group - Tumörens biologi mål för cancer behandling
Christina Linder Stragliotto

26

Magcancerkongress i Krakow - Stadieglidning i den sjunde TNM-klassifikationen
Peter Gunvén

42

Bröstcancer

Fallbeskrivning: Oväntad komplikation vid adjuvant bröstcancerbehandling
Hanjing Xie och Elisabet Lidbrink

32

Nordic HER-2 State of the Art: Stort intresse för det senaste
Helene Wallskär

80

Kolorektal cancer

Brachyterapi med bra resultat
Calin Radu

34

Forskningspolitik

Utredning föreslår universitetsmedicinska centrum
Karin Eriksson

50

Prostatacancer

Cancerfondens seminarium: Hopp för prostatapatienten
Ami Bergöö

54

Vårdforskning

State of the Science för vårdforskare inom cancervården
Maria Browall, Lena Persson och Lena-Marie Peterson

62

Kliniken i fokus

Urologen, Sahlgrenska Universitetssjukhuset: Njurteamet en trygghet för patienten
Björn Hultman

68

Ledare

3

Notiser

8

TORISEL – Bevisad förlängd (temsirolimus) medianöverlevnad vid metastaserad njurcancer^{1,2}



Första linjens behandling av patienter med metastaserad njurcancer som har minst tre av sex prognostiska riskfaktorer.

Referenser : 1. Hudes et al. NEJM 2007; 356: 2271-2281 2. www.fass.se

R EF ATC kod: L01XE09. Indikationer: Första linjens behandling av patienter med metastaserad njurcancer som har minst tre av sex prognostiska riskfaktorer. För ytterligare information beträffande pris, dosering, kontraindikationer, varningar, försiktighet, biverkningar, hantering och beredningsinstruktioner, se www.fass.se. Senaste översyn av Produktresumè: 2009-01-07

Wyeth AB. Box 1822. 171 24 Solna. Telefon 08-470 32 00.

 **TORISEL**[®]
(temsirolimus) injection



Per Anders Broliden

Novartis anställer hematolog från Karolinska

Per Anders Broliden är ny nordisk medicinsk rådgivare på Novartis med inriktning på läkemedelsutveckling inom hematologi. Han kommer närmast från tjänsten som överläkare vid Hematologiskt centrum, Karolinska universitetssjukhuset i Huddinge, där han varit verksam i tio år. Per Anders Brolidens specialområden är behandling av leukemier och lymfom.

Nya data för Alimta mot lungcancer

En studie publicerad i The Lancet visar att underhållsbehandling ger förlängd överlevnad för patienter med en allvarlig form av lungcancer. Förlängd överlevnad sågs i hela patientgruppen med icke-småcellig lungcancer (NSCLC), men behandlingen gav störst effekt i patienter med annan histologi än skivepitelcellstyp. (Källa: Lilly, 090921)

Onkogenetisk uppföljningsenhet i Linköping

En ny regional onkogenetisk uppföljningsenheten vid Universitetssjukhuset i Linköping invigdes i slutet av september. Här ska personer med ärftliga tumörsjukdomar få ett bättre omhändertagande med hjälp av det registerstöd som finns på enheten. Enheten finns i nära anslutning till den onkogenetiska regionmottagningen vid onkologiska kliniken på US.

NYHETER FRÅN ECCO-ESMO I BERLIN

Ny indikation för Mabthera

EU-kommissionen har godkänt Mabthera i kombination med cytostatika för behandling av patienter med kronisk lymfatisk leukemi, KLL, som fått återfall av sjukdomen. Godkännandet baseras på goda resultat från REACH-studien, den största randomiserade kliniska studie som gjorts på tidigare behandlade KLL-patienter. Sedan tidigare är Mabthera godkänt vid initial behandling av KLL. (Källa: Roche, 090922)

Nya data för denosumab

Fas III-data visar att denosumab försenade skelettrelaterade händelser hos patienter med långt framskriden cancer med benmetastaser. (Källa: Amgen, 090922)

Nexavar kan förlänga livet för svårt sjuka bröstcancerpatienter

Nya studieresultat visar att kvinnor med spridd, HER2-negativ bröstcancer kan leva längre med en ny behandlingsmetod. Genom att kombinera capecitabin med Nexavar kan den progressionsfria överlevnaden öka med 56 procent. De nya studieresultaten bygger på en fas II-studie med totalt 229 patienter. (Källa: Bayer 090923)

Avastin vid lungcancer

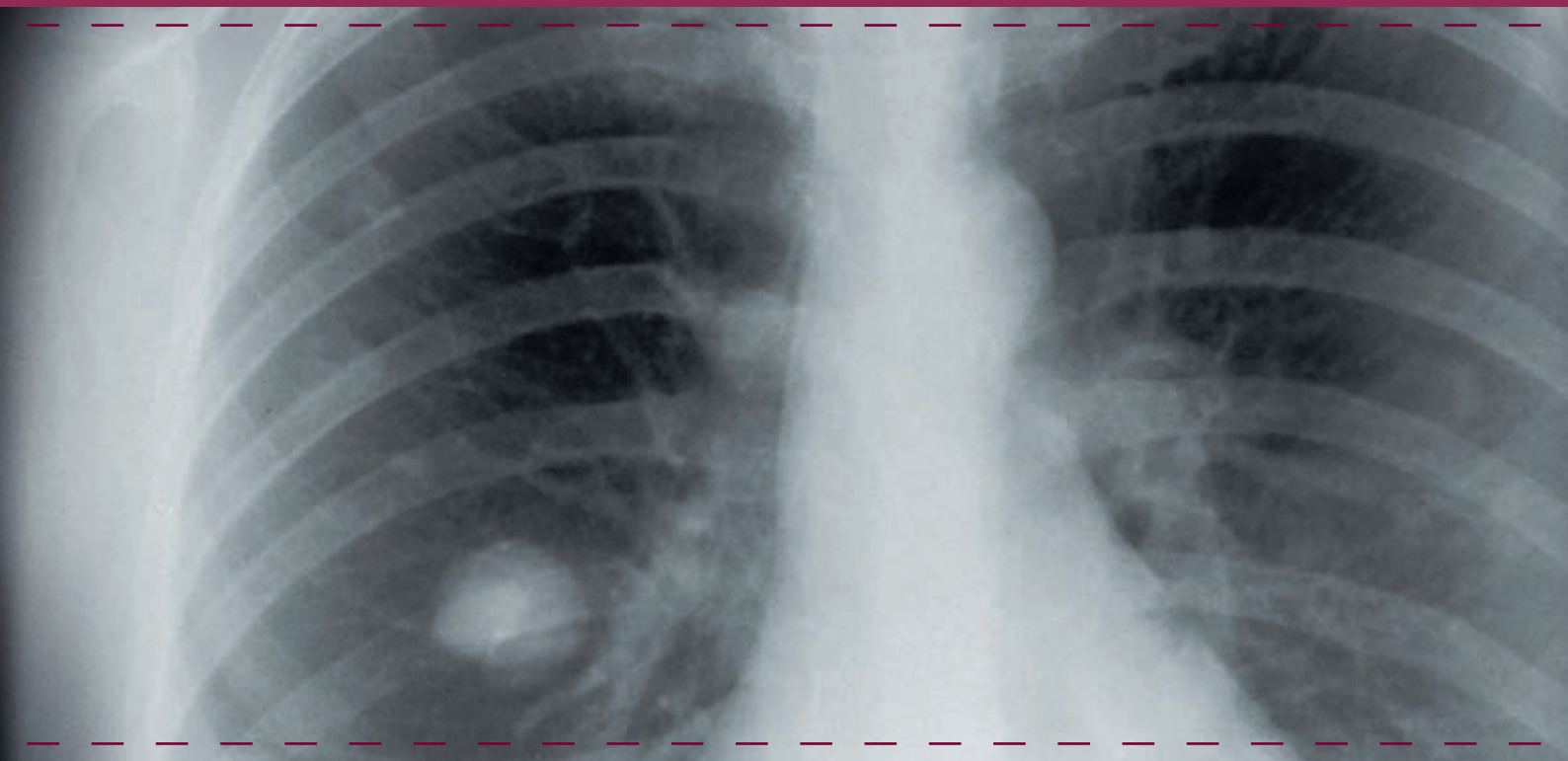
Patienter med lungcancer som behandlats med Avastin plus cytostatika visar den längsta överlevnaden som hittills rapporterats när behandlingen ges i ett tidigt skede av sjukdomen. Dessutom är biverkningarna få. Mer än 2 000 patienter har deltagit i studien, varav ett 30-tal från Sverige. (Källa: Roche, 090923)

Forskningsmiljö för bättre cancerbehandling

För att undvika onödiga biverkningar eller behandlingar som inte gör nytta samlas nu resurserna vid Uppsala universitet för att ta fram ny diagnostik för detta ändamål.

En del nya i vissa fall mycket dyra cancerläkemedel hjälper endast 10–20 procent av patienterna och effekten kan vara kortvarig. Det finns därför ett stort behov av att identifiera de patienter som har störst nytta av en cancerbehandling och att undvika att någon utsätts för onödiga biverkningar från ett läkemedel som ändå inte kommer att vara effektivt för att behandla deras sjukdom.

Flera forskargrupper vid Uppsala universitet och två av deras avknoppsbolag skall nu med hjälp av bättre diagnostik försöka förbättra behandlingen av cancer inom ramen för den Vinnovafinansierade forskningsmiljön Companion diagnostics initiative. I miljön ingår representanter för discipliner som kirurgi, onkologi, patologi, tumörgenetik, molekylär bioteknologi och för de två Uppsalabaserade bioteknologiföretagen Olink Bioscience och Olink Genomics. (Uppsala Universitet, 090914)



FEMAR hjälper dig hålla fjärrmetastaserna utanför bilden

FEM200902.87

FEMAR är den enda aromatashämmaren som signifikant minskar risken för tidiga fjärrmetastaser redan efter 26 månaders uppföljning – jämfört med tamoxifen – hos patienter med tidig östrogenreceptorpositiv bröstcancer:

- 19% minskning av den totala relativa risken för återfall ($p=0,003$)^{1,2}
- 27% minskning av den totala relativa risken för fjärrmetastaser ($p=0,001$)^{1,2}

Sjukdomsfri överlevnad för fjärrecidiv (DDFS) är en sekundär endpoint i BIG 1-98 studien. Som primärendpoint i studien är sjukdomsfri överlevnad (DFS). Godkännandet för tidig adjuvant behandling är baserat på en medianuppföljning på 26 månader, $n=8010$ (ITT-analysen exkluderade 18 patienter på grund av återtagande av informerat samtycke).

Femar tolererades i allmänhet väl vid adjuvant behandling av tidig bröstcancer. Upp till 70–75% av de patienter som erhöll adjuvant behandling fick biverkningar av mild eller medelsvår natur. De vanligaste biverkningarna med Femar var blodvallningar, nattliga svettningar, artralgi, viktökning och illamående. Av dessa inträffade endast artralgi signifikant oftare vid Femarbehandling jämfört med tamoxifen (20% mot 13% för tamoxifen). Femarbehandling var associerad med högre risk för osteoporos (2,2% mot 1,2% för tamoxifen). Följande biverkningar inträffade efter randomisering, oberoende av orsak, i Femar- respektive tamoxifengruppen: tromboemboliska biverkningar (1,5% mot 3,2%, $p<0,001$), angina pectoris (0,8% mot 0,8%), hjärtinfarkt (0,7% mot 0,4%) och hjärtsvikt (0,9% mot 0,4%, $p=0,0006$). **FEMAR® (letrozol, aromatashämmare)** Indikation: Adjuvant behandling av postmenopausala kvinnor med tidig östrogenreceptorpositiv bröstcancer. Förlängd adjuvant behandling vid hormonberoende tidig bröstcancer hos postmenopausala kvinnor som tidigare behandlats med standard adjuvant tamoxifenbehandling i 5 år. Vid avancerad östrogen-receptorpositiv bröstcancer hos postmenopausala kvinnor. Effekt har inte påvisats hos patienter med negativ östrogenreceptorstatus. Beredningsform och styrka: Tablett 2,5 mg en gång om dagen. Förmån, förpackning och pris: Rx, F, Tablett 2,5 mg: 30 styck blister, 1178,50 kr; 100 styck blister, 3546,50 kr. Produktresumén uppdaterad 2008-11-12. ATC-kod L02BG04. För fullständig information se: www.fass.se

Referenser: 1. A Comparison of Letrozole and Tamoxifen in Postmenopausal Woman with Early Breast Cancer: The BIG 1-98 Collaborative group. N Engl J Med 2005; 353:2747-57. 2. Femar Produktresumé.

Femar
(letrozol)



Anders Jonasson

Vår vän Anders Jonasson avled i sitt hem den 9 augusti 54 år gammal. Hans närmaste anhöriga är hustrun Lena och barnen Sara och Sofia.

Vid 18 års ålder lämnade han den traditionella skolgången. I livets skola fick han både med- och motgångar men som oftast hade han mest härliga stunder i sitt liv. Alla var inte lyckliga över att han slutade skolan, men Anders visade, inte minst genom sin stora matematiska begåvning, att man kan lyckas och dessutom göra andra lika lyckliga.

Just detta var ett av Anders stora kännetecken.

Anders hade ett varmt hjärta och en stark medkänsla med sina medmänniskor, särskilt med dem som hamnade i livets svårigheter. Det gällde vännerna inom travsporten likväl som de som kom att ta en stor del av Anders tid hans sista år, de lungcancerdrabbade. Anders var en av initiativtagarna till patientföreningen Stödet och han var dess ordförande fram till sin död.

I en och samma person fick patienter och anhöriga möta en vän och en ledsagare genom sjukvårdens svårförståeliga irrgångar, med stor kunskap om de vedermödor som patienter kan möta. Han var rak och ärlig, inte rädd att blåsa till strid med såväl läkare som ansvariga tjänstemän och politiker om det behövdes.

Han lärde oss inom lungcancer vården att tro på vårt arbete, gav oss hopp och visade att allt går om man håller ihop, vågar och kämpar – vilket inte alltid är så lätt i dagens vård-Sverige! Helt orädd ställde han sig upp i små som stora sammanhang – oavsett om det var här hemma, i Korea eller i USA – och sade sin mening.

Anders blev engagerad i många olika sammanhang både i Sverige och utomlands. Hans engagemang och mod hade behövts i den fortsatta kampen mot lungcancer. En stor personlighet och en god vän har gått ur tiden.

Roger Henriksson, Monica Sandström, Helena Anderin, Stephan Tolstoy, Bengt Sjöberg
Vännerna i Stödet

Förbättrad behandling av leukemi genom europeiskt samarbete

European leukemia net (ELN) är ett EU-stöttat nätverk av kliniker och forskare kring alla former av leukemi. Totalt är mer än tusen forskare och läkare i 33 europeiska länder knutna till ELN och tillsammans representerar de 162 universitet. EUTOS (european treatment and outcome study) är ett samarbetsprojekt mellan ELN och Novartis. Syftet är att alla patienter i Europa med kronisk myeloisk leukemi ska få bästa möjliga omhändertagande. (Källa: Akademiska sjukhuset 090919)

Nationell cancerstrategi i budgetpropositionen

Socialminister Göran Hägglund presenterade i budgetpropositionen bland annat satsningar på den Nationella cancerstrategin. Regeringen föreslår att 227 miljoner avsätts för att stimulera och stärka landstingen i att förbättra kvaliteten och omhändertagandet av cancerpatienter. Detta ska bland annat ske genom stimulansbidrag till upprättandet av regionala cancercenter och en mer patientfokuserad och sammanhållen vårdkedja. Medlen fördelas över åren 2010, 2011 och 2012. (Källa: Socialdepartementet, 090921)



Foto: Peter Nordahl

Christina Arin-Åkesson, bröstsjuksköterska vid kirurgmottagningen, Höglandssjukhuset i Eksjö och Monica Ericson, bröstsjuksköterska på Mälarsjukhuset i Eskilstuna

"Årets Bröstsjuksköterska 2009"

Bröstcancerföreningarnas Riksorganisation, i samarbete med Novartis står bakom denna nya årligt återkommande utmärkelse "Årets Bröstsjuksköterska". Utmärkelsen delas i år ut för andra året med syfte att uppmärksamma det viktiga arbete som bröstsjuksköterskorna gör för patienter. Christina Arin-Åkesson, bröstsjuksköterska vid kirurgmottagningen, Höglandssjukhuset i Eksjö och Monica Ericson, bröstsjuksköterska på Mälarsjukhuset i Eskilstuna har fått utmärkelsen "Årets Bröstsjuksköterska 2009"

Efter år av forskning inom KML är vår slutsats given:

Gå rakt på sak.



Vår andra generations tyrosinkinashämmare – Tasigna (nilotinib) – har en passform som effektivt koncentrerar sig på KML:s huvudorsak – Bcr-Abl.¹ Den siktar in sig på målet snarare än att slå brett och är väl tolererad av patienter.^{2,3} Pleurautgjutning och perikardiell utgjutning, liksom komplikationer av vätske-retention, inträffade hos <1 % av patienterna.⁵ In vitro studier visar att Tasigna binder mer effektivt till Bcr-Abl än Glivec (imatinib) och blir därför en kraftfullare blockerare av enzymet.⁴ Tasigna ges till patienter med Ph+KML i kronisk eller accelererad fas som utvecklat resistens eller intolerans mot imatinib.⁵ Den är aktiv mot 32 av 33 Bcr-Abl-mutationer⁴, visar låg kors-intolerans⁶ och är därför ett passande nästa steg efter Glivec.


Tasigna®
(nilotinib)
Kampen mot KML går vidare.

Tasigna är indicerat för behandling av vuxna med Philadelphiakromosompositiv kronisk myeloid leukemi (KML) i kronisk och accelererad fas, med resistens eller intolerans mot tidigare behandling där imatinib ingått. Varning och försiktighet: Tasigna skall användas med försiktighet till patienter som har eller löper signifikant risk att utveckla QTc-förlängning. Dosering: Rekommenderad dos av Tasigna är 400 mg två gånger dagligen med ca 12 timmars mellanrum. Mat skall inte intas under 2 timmar närmast före och minst en timme efter dosintag. Kapsel 200 mg, 112 styck blister. Produktresumén uppdaterad 2009-04-07.
Rx. F. ATC-kod: LO1XE08. För fullständig information, förmån och priser vg. se www.fass.se

¹ Hantschel O. et al. Leuk Lymphoma 2008; 49: 615-619 ² Kantarjian H. et al. Blood 2008; Vol. 112, Issue 11, Abstract 3238. ASH Annual Meeting Dec 6-9, 2008
³ Le Coutre P. et al. Blood 2008; Vol. 112, Issue 11, Abstract 3229. ASH Annual Meeting Dec 6-9, 2008 ⁴ Weisberg et al. British Journal of Cancer 2006; 94: 1765-1769
⁵ Tasigna Produktresumé ⁶ Jabbour E. et al. Blood 2008; Vol. 112, Issue 11, Abstract 3215. ASH Annual Meeting Dec 6-9, 2008

Bröstcancerbehandlade patienter har utsett årets mest betydande läkare

BROs utmärkelse 2009 delas ut i samarbete med AstraZeneca. Priset går i år till två personer som haft stor betydelse för bröstcancerbehandlade med följande motiveringar:

Ilva Bostedt, onkolog, Lunds universitetssjukhus/länssjukhuset Halmstad

För att i så många år ha givit av sin själ och sitt breda kunskande till både patienter och anhöriga vilket ingett hopp och varit ett stort stöd även för personalen samt för att vid mötet med patienten alltid se människan bakom sjukdomen.

Nils-Olof Bengtsson, onkolog/överläkare, Norrlands universitetssjukhus (NUS)

För ett idogt arbete med att rekrytera deltagare till studier och för sin framgångsrika forskning, alltid genomförd med stor integritet, samt för ett alldeles särskilt engagemang för sina patienter genom att alltid vara enormt påläst och visa djup omtanke.



Från vänster är: Katia Eriksson Bragazzi, produktchef, AstraZeneca; Ingrid Kössler, ordförande, BRO; Ilva Bostedt, onkolog, Lunds Universitetssjukhus/Länssjukhuset Halmstad; Nils-Olof Bengtsson, onkolog/överläkare, Norrlands Universitetssjukhus samt Amelia Adamo, chefredaktör och prisutdelare.

Mozobil godkänt för autolog transplantation

EU-kommissionen har utfärdat tillstånd för marknadsföring av Mozobil (plerixafor). Behandlingen förbättrar effektiviteten för mobilisering och insamling av stamceller för autolog transplantation hos patienter med lymfom och multipelt myelom. Överläkare **Kristina Carlson** vid enheten för blodsjukdomar på Akademiska sjukhuset i Uppsala var den första europeiska läkaren att använda Mozobil för behandling av en patient. Sedan dess har över 1 000 europeiska patienter behandlats. (Källa: Genzyme, 090904)

Ny skånsk onkologisk klinik tar helhetsgrepp

Den 1 september bildades Skånes onkologiska klinik. Carsten Rose blir chef för SOK, som samlar all medicinsk onkologi i Skåne under en ledning med ansvar för medicinsk behandling, strålbehandling, forskning, palliation, rehabilitering och psykosocialt stöd. Kliniken blir en av Nordeuropas största.

– Vi får därmed förutsättningar att arbeta mer strukturerat med patienterna samtidigt som vi kan utveckla forskningen och genomföra fler kliniska studier, säger Carsten Rose, i dag verksamhetschef på Universitetssjukhuset i Lund.

Den nya kliniken är ett led i Proluma, Region Skånes profilering och samordning av sjukvården vid universitetssjukhusen i Lund och Malmö, men omfattar även den onkologiska sjukvården utanför de båda storsjukhusen. Sedan beslutet om SOK togs i våras har arbetsgrupper med representanter från alla yrkesgrupper arbetat intensivt med att finna lösningar för den nya, gemensamma kliniken.

– En av våra viktigaste uppgifter är att vidareutveckla det patientorienterade perspektivet i hela Skåne i samarbete med kirurgi, gynekologi, bilddiagnostik, patologi, med flera, säger Carsten Rose.

I ett sådant mer strukturerat arbetssätt tar cancervården ett samlat grepp om den enskilde patienten och dennes väg genom vårdkedjan oavsett hemort, hemsjukhus eller typ av sjukdom. Patientens diagnos är vägledande. (Källa: SOK, 090825)

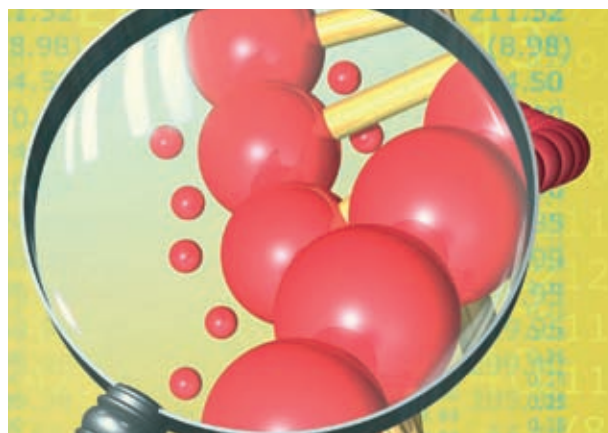
Genprofil kan vägleda cancerbehandling

Forskare i Lund har upptäckt en speciell genprofil för bröstcancertumörer som kan komma att minska återfall och dödlighet i cancer. Upptäckten kan användas för att avslöja om en tumör är känslig för strålning eller inte.

– Vi vet att om vi minskar frekvensen av lokalrecidiv så vet vi också att vi på sikt kan minska dödligheten. Så det är ett väldigt lovande fynd, säger Emma Niméus, läkare på onkologiska kliniken i Lund, som har lett studien.

Varje år får 7 000 kvinnor bröstcancer och 1 500 avlider i bröstcancer. De flesta kvinnor opereras med så kallad bröstbevarande kirurgi, det vill säga så mycket som möjligt av bröstet behålls. Efter operationen får patienterna också strålbehandling. Men för cirka 500 kvinnor har strålbehandlingen ingen effekt, vilket innebär att cancern kommer tillbaka inom tre till fem år. Med den nya genprofilen kan man alltså hitta de kvinnor som riskerar återfall.

– Det skulle innebära att för den patientgrupp som har den här profilen skulle vi i stället kunna gå in och operera bort hela bröstet. (Källa: sr.se, 090904)

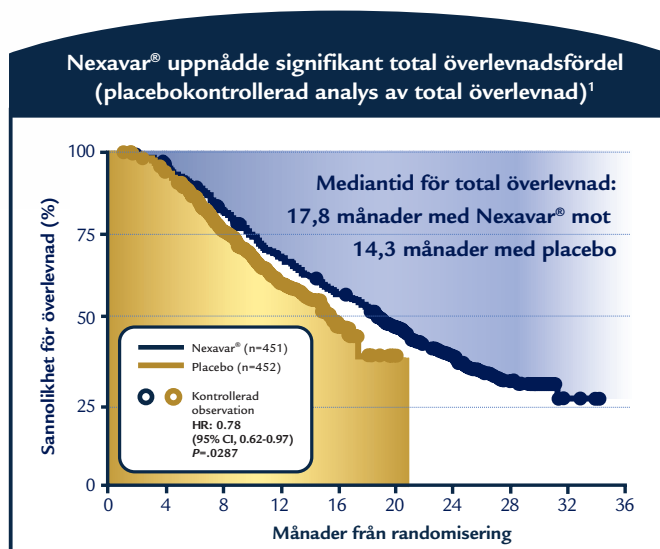


Hos patienter med avancerad njurcellscancer (RCC) kan
Nexavar® hjälpa till att

förlänga livet¹



Nexavar® – förlängde signifikant den totala överlevnaden
och fördubblade den progressionsfria överlevnaden (PFS)^{1,#}



Omarbetad från Escudier B et al.
TARGET (Treatment Approaches in Renal Cancer Global Evaluation Trial), en internationell, randomiserad, dubbelblind placebokontrollerad multicenterprövning i fas III på patienter med avancerad RCC, vilka hade fått 1 tidigare systemisk behandling (n=903).

Adaptat av Bayer

- Nexavar® fördubblade PFS: 5,5 månader med Nexavar® mot 2,8 månader med placebo (HR: 0,44; 95% KI, 0,35–0,55; $P < 0,000001$)¹
 - Detta ledde till att 48% (216/452) av placebopatienterna gick över till Nexavar®¹
- Nexavar®-behandling visade en signifikant total överlevnadsfördel i en förplanerad placebo-kontrollerad analys: 17,8 månader med Nexavar® mot 14,3 månader med placebo¹
- Tolererades i allmänhet väl¹

Nexavar® (sorafenib). R_x. Filmdragerad tablett 200 mg. L01XE05. **Indikationer:** Levercellscancer Nexavar är indicerat för behandling av patienter med levercellscancer. Njurcellscancer Nexavar är indicerat för behandling av patienter med avancerad njurcellscancer som sviktat på tidigare interferon-alfa- eller interleukin-2-baserad behandling eller som ej anses lämpliga för sådan behandling. **Kontraindikation:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. Graviditet och amning. Datum för senaste översyn: 2009-07-24. För övrig information, inklusive varningar och pris, se www.fass.se

Materialet granskat augusti 2009.

Referenser: 1. Escudier B et al. Sorafenib for Treatment of Renal Cell Carcinoma: Final Efficacy and Safety Results of the Phase III Treatment Approaches in Renal Cancer Global Evaluation Trial. J Clin Oncol 2009;27:3312-3318.

www.lakemedelsverket.se

 Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Bayer AB, Box 606 169 26 Solna. Tel: 08-580 223 00, fax 08-580 223 01.
www.bayerscheringpharma.se

 **Nexavar®**
(sorafenib) tabletter



BRÖSTCANCERRECIDIV

kostar mer än tidigare studier visat

Den totala medelkostnaden för behandling av metastaserad bröstcancer är mycket högre än vad man antagit i tidigare studier. Orsaken till skillnaden är dels att denna studie speglar en modern behandling och att tidigare studier har baserats på expertutlåtande eller register. Exempelvis har socialstyrelsen uppskattat att ett HER2-positivt recidiv kostar 121 000 kr. Vi beräknade denna kostnad till 1 134 000 kr. Det innebär att besparingarna med adjuvant behandling och förebyggande åtgärder är större än vad man tidigare antagit, skriver överläkare **Henrik Lindman**, Akademiska sjukhuset, Uppsala.

Hälsoekonomi är ett ämne som på senare år har fått en allt större betydelse inom sjukvården. När vi i dag inför nya behandlingsmetoder kan vi inte bara som tidigare ställa effekt mot biverkningar utan måste även på ett annat sätt än tidigare väga in vilken kostnadsökning den nya metoden innebär för sjukvården och samhället.

Därför presenteras och publiceras ofta ett flertal arbeten med hälsoekonomiska beräkningar i första hand i samband

med att nya läkemedel introduceras i sjukvården. Dessa beräkningar kan ibland visa ganska olika resultat beroende på att man använder olika metoder, att de är utförda i olika sjukvårdssystem och att man ibland tar hänsyn till samhällskostnader och ibland inte.

Ett annat problem är att man använder sig av ett flertal antagna variabler för att beräkna kostnaderna som sedan vanligen definieras som kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår (QALY).

MINSKAD DÖDLIGHET SPARAR

För de nya behandlingar som leder till minskad dödlighet som till exempel adjuvanta behandlingar och screeningprogram görs också en besparing av de kostnader som man undviker för minskat antal återfall i cancer. Storleken på denna besparing bestäms dels av behandlingens effektivitet, vilket brukar vara relativt väl styrkt i stora studier, och den totala genomsnittskostnaden för ett återfall. Den sistnämnda kostnaden har

”Kostnadsberäkningarna visar att den totala medelkostnaden för behandling av metastaserad bröstcancer är mycket högre än vad man antagit i tidigare studier.”

BESKRIVNING AV PATIENTERNA

Ålder vid tid för generell metastasering (år)	
Medel	59
Median	59
Intervall	30-83
Tumörtyp (procent)	
ER-pos/ HER2-neg	49
HER-2 pos	25
ER-neg/ PR-neg/ HER2-neg	26
Metastaslokaler (procent)	
Skelett	85
Lever	62
Lunga	58
Hjärna	38
Buk	21
Mjukdelar	38
Överlevnad (månader)	
Median	18, 9
Medel	26, 4
Min	1, 6
Max	114

Tabell 1. Ålder, tumörtyp, metastaslokal och överlevnadstid för de 53 patienterna som ingick i studien.

hitintills uppskattats inom olika studier och har för generaliserade återfall i bröstcancer rapporterats vara i storleksordningen 170 000 till 400 000 kronor.

Vi upplevde att de summor för besparingar av bröstcancer som använts i beräkningarna var betydligt lägre än de verkliga kostnaderna. För att studera detta beslöt vi att göra en noggrann retrospektiv analys av kostnaderna för en kohort bröstcancerpatienter som avlidit under år 2005 och 2006 i Uppsala län.

Vi har tidigare gjort arbeten på kostnadsberäkningar av olika cytostatikabehandlingar inom öppenvården och kunde använda dessa beräkningar, uppdaterade i 2006 års priser. Vidare beslöt vi att göra beräkningarna ur ett sjukvårdsperspektiv och utelämnade eventuella samhällskostnader (indirekta kostnader).

Med denna kohortstudie skulle vi även kunna få en intressant beskrivning av de patienter som avlider i metastaserad bröstcancer.

Metod Via lokala och regionala patientregister identifierades 118 patienter som avlidit under tidsperioden och som tidigare fått diagnosen bröstcancer. Vi exkluderade de patienter som avlidit av

annan orsak (20), drabbats av annan cancer (12), tidvis behandlats utanför Uppsala län (22), patienter som aldrig varit på onkologikliniken (8) och de patienter vi inte kunde finna kompletta journaluppgifter på (3). Sammantaget kvarstod 53 patienter för journalgenomgång.

Beroende på tumörtyp gjordes en indelning av patienterna baserad på östrogenreceptorstatus och HER2-status, eftersom vi förväntade oss stora skillnader i handläggning och prognos mellan dessa grupper.

Alla sjukvårdskostnader som uppkommit sedan misstanke om metastasering av sjukdomen tills patienten avlidit registrerades och beräknades i 2006 års priser. Alla åtgärder delades in i nio olika kategorier.

Resultat Av de 53 patienter som analyserades hade 16 (30 procent) en primärt metastaserad cancer. För övriga patienter rörde det sig om återfall från primärtumörer i stadium I, II och III (21, 34 respektive 15 procent). Medelåldern vid död var 61 år och hela 66 procent av patienterna avled före 65 års ålder (tabell 1).

Vid en analys av överlevnaden beroende på primärt stadium noterades att

FÖRDELNINGEN AV OLIKA PALLIATIVA ÅTGÄRDER

Åtgärd	procent av patienterna
Kirurgi (ej central venkateter)	32
Cytostatikabehandling	91
<i>Trastuzumab</i>	21
<i>Taxan</i>	68
Strålbehandling	72
Endokrin behandling	60
Bisfosfonatbehandling	79
	genomsnittligt antal dagar
Inläggningar på sjukhus	36
Hospice	17
Hemsjukvård	20

Tabell 2. Majoriteten av patienterna som ingick i studien erhöLL palliativ cytostatika och strålbehandling vid minst ett tillfälle. Endokrin behandling och bisfosfonatbehandling gavs till över hälften av patienterna. Den genomsnittliga sjukhusvårdtiden var över en månad.

medianöverlevnaden nästan var mer än dubbelt så lång för patienter med initialt stadium I jämfört med stadium II, III och IV där överlevnadskurvorna överlappade.

När man i stället delade in patienterna beroende på tumörtyp visade det inte oväntat att patienter med trippelnegativ bröstcancer levde kortast tid (median under ett år) och patienter med "vanlig" östrogenreceptorpositiv HER2-negativ bröstcancer levde längst (median cirka 2,5 år). Överlevnaden för den tredje gruppen, det vill säga de HER2-positiva, hamnade mellan de övriga med en medianöverlevnad på cirka två år.

Som framgår av tabell 1 var skelett, följt av lever och lunga, de vanligaste metastaslokalerna och de drabbade majoriteten av patienterna innan de avled i sin sjukdom.

En intressant observation var att hela 10 av 13 patienter (77 procent) med HER2-positiv bröstcancer utvecklade hjärnmetastaser. För HER2-negativ cancer var andelen med hjärnmetastaser 10 av 40 stycken (25 procent).

"För nya behandlingar som leder till minskad dödlighet görs också en besparing av de kostnader som man undviker för minskat antal återfall i cancer."

Analysen av vilka åtgärder som utförts av sjukvården med anledning av patientens cancer är presenterade i tabell 2. Den absoluta majoriteten erhöLL palliativ cytostatika och strålbehandling vid minst ett tillfälle. Endokrin behandling och bisfosfonatbehandling gavs till över hälften av patienterna.

Den totala medelkostnaden för vården av en patient med spridd bröstcancer beräknades till 862 000 kr. Fördelningen av kostnader mellan olika vårdåtgärder visar att den totala läkemedelsför-

brukningen inklusive cytostatikabehandlingar står för 36 procent. Detta är jämförbart med den sammanlagda kostnaden för inläggande vård, hospice och hemsjukvård (figur 1).

Analysen av de tre subgrupperna visade på skillnader i kostnader vilket beror på skillnader i medelöverlevanden och kostnaden per dag (tabell 3). Inte oväntat tycks recidiverad HER2-positiv bröstcancer leda till de högsta vårdkostnaderna.

KOSTNADEN MYCKET HÖGRE

Kostnadsberäkningarna i denna studie visar att den totala medelkostnaden för behandling av metastaserad bröstcancer är mycket högre än vad man antagit i tidigare studier. Orsaken till skillnaden är dels att denna studie speglar en modern behandling och att tidigare studier har baserats på expertutlåtande eller register. Exempelvis har socialstyrelsen uppskattat att ett HER2-positivt recidiv kostar 121 000 kr. Vi beräknade denna kostnad till 1 134 000 kr.

Den genomförda studien är unik i sitt slag då vi har försökt att så noggrant som möjligt kartlägga de kostnader som orsakas av fulminanta recidiv i bröstcancer. Det finns dock tre metodologiska problem som samtliga leder till en underskattning av kostnaderna.

Självklart kommer alla eventuella missade åtgärder inte att bokföras varför det krävdes mycket stor noggrannhet i journalgenomgången. Ett annat problem är att man i en retrospektiv kohortstudie baserad på dödsdatum kontinuerligt selekterar bort dem som svarat bäst på nya och ofta dyra behandlingar, vilket ger en viss skevhet i patientmaterialet med underrepresentation av de allra kostsamaste patientfallen. Detta återspeglas bland annat i den trots allt ganska blygsamma medianöverlevnaden hos denna patientkohort.

Den tredje synpunkten är att kostnaderna är beräknade i 2006 års priser och de återfall som vi sparar in genom förbättrad screening och adjuvantbehandling inträffar i en framtid med sannolikt både högre priser och mer omfattande terapiutbud. Eftersom vinsterna dock görs i framtiden kan man mot detta ställa det som hälsoekonomerna kallar diskontering, vilket innebär en form av ränteavskrivning av framtida vinster.

Dalteparin är det enda lågmolekylära heparinet som rekommenderas av ASCO för långtidsbehandling av venös tromboembolism hos cancerpatienter¹

DALTEPARIN REKOMMENDERAS AV ASCO¹

-  Flest indikationer²⁻³
-  Bredast sortiment²⁻³
-  Väldokumenterad
-  Hög leveranssäkerhet
-  Service till sjukvårdspersonal och patienter
-  Godkänd 1988 – över 20 års klinisk erfarenhet i Sverige
-  Produceras i en miljöcertifierad fabrik i Strängnäs

Referenser:

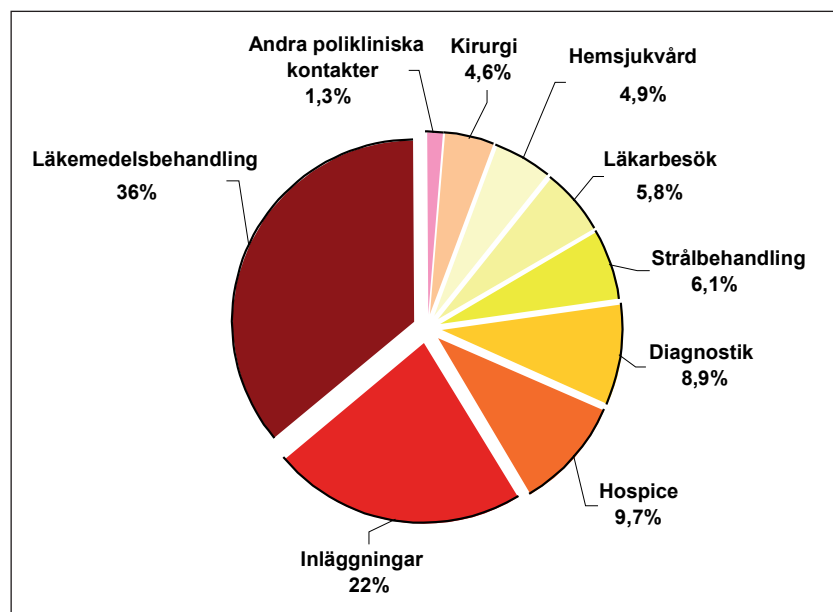
1. Lyman GH, et al. American Society of Clinical Oncology Guideline: Recommendations for Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer. J Clin Oncol 2007;25(34):5490-5505. Tabell 4-5
2. Produktresumé, Fragmin, www.fass.se.
3. Produktresumé, Innohep och Klexane, www.fass.se

Pfizer AB 191 90 Sollentuna
Tel 08-550 520 00 www.pfizer.se



Fragmin® (dalteparinnatrium). Rx. Ingår i läkemedelsförmånen. Godkända indikationer: 1. Behandling av akut djup ventrombos och lungemboli när trombolytisk behandling eller kirurgi inte är aktuell. 2. Cancerpatienter: Behandling och sekundärprevention av djup ventrombos och lungemboli. 3. Trombosprofylax vid kirurgi. 4. Profylax till patienter med kraftigt ökad risk för venös tromboembolism och som är tillfälligt immobiliserade p.g.a. akut sjukdomstillstånd som t.ex. hjärtinsufficiens, andningsinsufficiens, allvarlig infektion. 5. Instabil kranskärlssjukdom (instabil angina och icke Q-vågsinfarkt). 6. Trombosprofylax-antikoagulation vid extrakorporeal cirkulation under hemodialys och hemofiltration. Kontraindikationer: Överkänslighet för Fragmin eller andra lågmolekylära hepariner och/eller heparin t.ex. tidigare konstaterad eller misstänkt immunologiskt medierad heparininducerad trombocytopeni (typ II). Akut gastroduodenalt ulcus och hjärnblödning eller annan aktiv blödning. Svår koagulationsrubning. Septisk endokardit. Skador och operationer i centrala nervsystemet, öga och öra. Punktion av spinalkanalen och samtidig behandling med höga doser Fragmin (såsom vid behandling av akut djup venös trombos, lungemboli och instabil kranskärlssjukdom). Styrkor: 2500 IE/ml, 10000 IE/ml, 25000 IE/ml. Förpackningar och priser: se fass.se. För gällande priser på sjukhusartiklar på rekvisition, se regionala upphandlingsavtal. Datum för senaste översyn av produktresumén 2008-09-24. För mer information se www.fass.se

FÖRDELNING AV DE TOTALA KOSTNADERNA



Figur 1. Den totala läkemedelsförbrukningen inklusive cytostatikabehandlingar (36 procent) är jämförbar med den sammanlagda kostnaden för inläggande vård, hospice och hemsjukvård (36,6 procent).

KOSTNADSFÖRDELNING EFTER TUMÖRTYP OCH ÖVERLEVNAD

	Total medelkostnad (kr)	Medelöverlevnad (mån)	Medelkostnad per dag (kr)
Trippelnegativ	650 000 (CI 429 640 – 939 320)	17,0	1254
ER-pos, HER2-neg	870 000 (CI 694 600- 1 068 120)	35,1	786
HER2-pos	1 134 000 (CI 851 920- 1 435 200)	19,4	1918
Alla patienter	862 000 (CI 722 200 – 1 008 320)	26,4	1067

Tabell 3. Recidiverad HER2-positiv bröstcancer leder inte oväntat till de högsta vårdkostnaderna

Ett enkelt sätt att beskriva betydelsen av resultatet från studien är att förklara att vi för varje påbörjad ny behandling gör en besparing på drygt 43 000 kronor om den absoluta minskningen av generaliserade återfall (fjärrmetastaser) eller död ligger på 5 procent (862 000 kronor dividerat med 20).

Intressant nog är de kostnaderna i nivå med kostnaderna för införandet av sekventiell behandling med docetaxel eller förlängd behandling med letrozol, samtidigt som behandlingsvinster ligger inom den beskrivna storleksordningen. Således skulle man kunna anta att införandet av dessa behandlingar är mer eller mindre kostnadsneutralt på 5–10 års sikt!

Vad gäller bröstcancerscreening miss-tänker vi att kostnaderna bara är hälften så stora mot vad man tidigare har antagit. En modern analys av kostnadseffektiviteten av bröstcancerscreening skulle vara intressant att se.

Det finns ett par uppenbara invändningar mot studien. Den ena är att den enbart betraktar kostnaderna ur ett sjukvårdsperspektiv och inte ur ett samhällsperspektiv. Att väva in de indirekta kostnaderna för produktionsbortfall och resor etc är ofta viktigt men mycket svårt.

Vi anser också att dagens beslutssystem inom sjukvården fungerar på ett sådant sätt att det är sjukvårdens egna kostnader som brukar ha högsta prioritet och vara vägledande vid ekonomiska

beslut. Notabelt är att vi fann att 66 procent av patienterna insjuknade i arbetsför ålder vilket bör ha lett till ganska omfattande indirekta kostnader.

Den andra synpunkten är att man kan ifrågasätta om man egentligen gör besparingar vid återfall eftersom patienterna slutligen ändå någon gång skall dö – även utan återfall. Den vård som är kopplad till bröstcanceråterfall är dock betydligt mer omfattande än den för normalt åldrade patienter och då medianåldern var 59 år bör den normala återstående överlevnadstiden vara drygt 25 år, vilket efter ”diskontering” ger en mycket liten kostnad i dag jämfört med de kostnader ett bröstcanceråterfall – som ju vanligen inträffar inom några få år efter primärtumörbehandlingen – medför.

SAMMANFATTNING

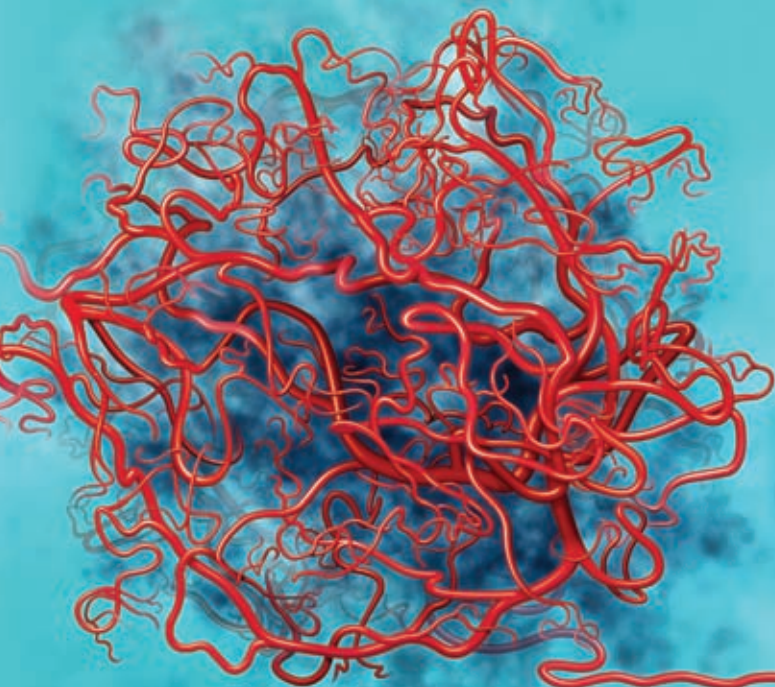
Kostnaden för behandling av fjärrmetastaserad bröstcancer är upp till nio gånger högre än tidigare kostnadsanalyser visat. Detta bör ha medfört för höga beräknade kostnader per QALY för adjuvanta behandlingar och preventiva strategier i tidigare analyser. Kostnaden skilde sig mellan olika tumörtyper där patienter med HER2-positiv bröstcancer inte oväntat visade sig vara mest kostsam att behandla.

Fotnot

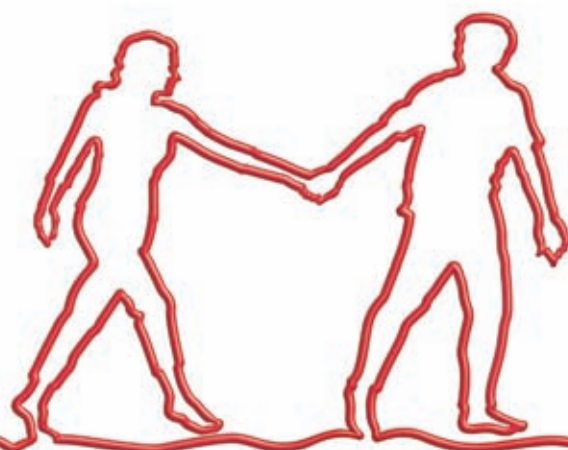
Rapporten är baserad på en publikation i European J of Cancer (Dahlberg et al, EJC 45 (2009) 1987-1991)



Ta kontroll över angiogenesen



NYHET!
Kontraindikationen "obehandlade
CNS-metastaser" är nu borttagen



Låt livet ta plats

Specifik VEGF-hämning med Avastin

Godkänt som kombinationsbehandling
i första linjen vid metastaserad: kolorektalcancer,
lungcancer, bröstcancer och njurcancer.

Avastin® (bevacizumab)

Indikationer: Som första linjens behandling av patienter med metastaserad:
Kolorektalcancer – Avastin i kombination med fluoropyrimidin-baserad kemoterapi.
Bröstcancer – Avastin i kombination med paklitaxel eller docetaxel.

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

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

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

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

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

Kontraindikation: Graviditet.

För pris och mer information: www.fass.se.

Produktresumé uppdaterad 2009-07-23. (L01XC07, R, EF).

AVASTIN®
bevacizumab
Leading angiogenesis
inhibition

Stereotaktisk strålbehandling effektivt för tidig lungcancer

Stereotaktisk strålbehandling, SBRT, tolererades väl i en kombinerad retrospektiv och prospektiv studie som den nordiska studiegruppen för SBRT genomfört på patienter med icke småcellig lungcancer i stadium I. Biverkningarna var begränsade även hos patienter med mycket avancerad nedsättning av lungfunktionen och SBRT bör övervägas som standardbehandling för denna patientkategori, skriver onkologen **Pia Baumann**, Radiumhemmet, Karolinska universitetssjukhuset i Stockholm. En jämförande studie mellan kirurgi och SBRT planeras nu på operabla patienter med stadium I NSCLC i Norden.

Trots att det i dag finns stora möjligheter att kombinera olika behandlingsmodaliteter som kirurgi, cytostatika, biologiska läkemedel och strålbehandling är det ändå den lokala behandlingen mot primärtumören som är av störst betydelse för kuration vid lungcancer.

För patienter med tidig icke småcellig lungcancer (stadium I NSCLC) utan spridning till lymfkörtlar och utan fjärrmetastaser är lokal behandling med kirurgi fortfarande standardbehandling. Av de cirka 20 procent som har stadium I är kirurgi genomförbart i drygt 70 procent av fallen¹.

Femårsöverlevnaden för patienter med stadium I NSCLC som genomgår kirurgi är 50–70 procent trots en lokal tumörkontroll på 80–100 procent². Detta kan i första hand förklaras av att 20 procent av patienterna utvecklar fjärrmetastaser även om primärtumören är komplett avlägsnad³.

I andra hand är orsaken ofta rökningssrelaterad komorbiditet med kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL) och kardiovaskulär sjukdom (CVS). Ungefär 20 procent av stadium I-patienter-

na har en så avancerad komorbiditet att en operation är kontraindicerad¹.

Dessa patienter, tillsammans med patienter som avböjer kirurgi, remitteras till strålbehandling.

STRÅLBEHANDLING

Strålbehandling kan ges med konventionell fraktionering (CFRT), vanligtvis 2 Gy x 30–35 under 6–7 veckor. Behandlingsresultaten för stadium I NSCLC efter CFRT har dock historiskt varit betydligt sämre än för kirurgi, med lokal tumörkontroll i enbart 30–70 procent av fallen och en femårsöverlevnad på 5–15 procent⁴.

På 60-talet infördes den stereotaktiska strålkirurgin (gammakniven) av Lars Leksell, neurokirurg på Karolinska, där mycket höga fraktionsdoser (oftast singeldoser) gavs med hög precision för att behandla kärlmissbildningar och tumörer i hjärnan. Den lokala tumörkontrollen var mycket god (mer än 90 procent) och biverkningarna minimala⁵.

Med stöd av detta vidareutvecklade Ingemar Lax (sjukhusfysiker), Henrik Blomgren (onkolog) och Ingemar Näs-

lund (onkolog), alla verksamma på Karolinska, denna metod för behandling även av tumörer extrakraniellt. Initialt behandlades främst tumörer i lunga och lever med vad som fick namnet stereotaktisk strålbehandling (stereotactic body radiotherapy, SBRT) med lovande behandlingsresultat och endast milda biverkningar⁶.

Med SBRT påvisades en ökad tumörkontroll till 88–100 procent när stadium I NSCLC behandlades⁷. Dessutom kunde patienter som tidigare bedömts vara för sköra för att klara av CFRT och som därför inte fått någon onkologisk behandling utan enbart "best supportive care" nu erbjudas aktiv behandling med SBRT. Successivt utvecklades och accepterades SBRT på rent kliniska grunder som standardbehandling för denna patientkategori på Karolinska och senare framförallt i Europa, Japan och USA, där tekniken introducerats.

För att analysera effektiviteten och säkerheten av SBRT bildades en nordisk studiegrupp med syfte att driva studier. Först samlades retrospektiva data in på tidig lungcancer som behandlats med

”SBRT tolererades väl med begränsade biverkningar även hos patienter med mycket avancerad nedsättning av lungfunktionen.”



SBRT och samtidigt startades en prospektiv fas II-studie. Det är resultaten av dessa båda studier som redovisas nedan.

STEREOTAKTISK STRÅLBEHANDLING (SBRT)

SBRT (bilderna 1–5) bygger på att små marginaler runt tumören appliceras vilket resulterar i att endast en liten volym av icke tumörvävnad befinner sig i högdosområdet. Detta kräver en hög precision av strålbehandlingen till tumörområdet vilket åstadkoms genom att fixera patienten i en stereotaktisk ram (stereotactic body frame, SBF) med ett 3D-koordinatsystem som möjliggör exakt definition av tumörens läge vid datortomografiska undersökningar (CT)⁸.

En viktig skillnad vid behandling av tumörer i lunga jämfört med tumörer i hjärnan är att de förstnämnda är rörliga, framförallt på grund av andningen. Är dessa rörelser större än 5 mm används en bukpress som minskar de diafragmala rörelserna. Marginalerna runt om tumören är i det transversala planet 5–10 mm och i det longitudinella planet 10 mm. Normalt ges tre fraktioner om vardera 15 Gy till periferin av det planerade behandlingsområdet (PTV) med heterogen dosfördelning, vilket i praktiken innebär att de centrala delarna av tumören får cirka 150 procent av dosen det vill säga 22 Gy.

Behandlingen ges varannan dag och tar cirka 20 minuter beroende på hur avancerad strålplanen är. Den totala behandlingstiden är cirka en vecka.

Det skall tilläggas att med SBRT-teknikens snabba utveckling finns det numera flera olika metoder där fixationens betydelse minskat med hjälp av avancerade radiologiska metoder för kontinuerlig kontroll av tumörläget⁹.

STUDIERNAS UPPLÄGG

Alla patienter i de båda studierna hade icke småcellig lungcancer stadium I (NSCLC) med T1- (≤ 3 cm) eller T2-tumör (> 3 cm). Totalt analyserades 186 medicinskt inoperabla patienter och nio patienter som nekade operation.

I den retrospektiva studien inkluderade fem center 141 patienter som behandlats med SBRT mellan 1996 och 2003 (tabell 1). Majoriteten av dessa hade T2-tumörer (60 procent). De var främst inoperabla på grund av KOL (70

DE FEM HÖRNSTENARNA FÖR SBRT

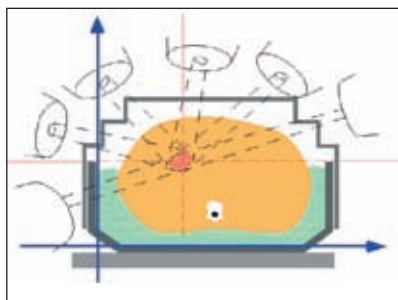


Bild 1. Stereotaktisk metodologi för behandlingsupplägg av patienten och lägesbestämning av tumören i det stereotaktiska referenssystemet.

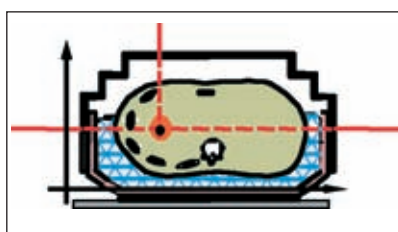


Bild 2. CT-verifikation av tumörpositionen i det stereotaktiska referenssystemet.



Bild 3. Minskning av tumörrörelser med bukpress.

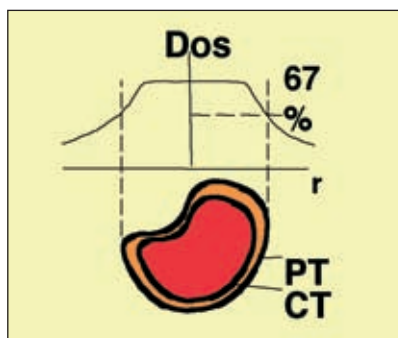


Bild 4. Heterogen dosfördelning inom det planerade behandlingsområdet (planning target volume – PTV).



Bild 5. Hypofraktionering med höga fraktionsdoser

procent) eller CVS (18 procent). Patientinformation rekvirerades från medicinska journaler, röntgensvar och röntgenbilder samt från dödsorsaksregistret.

I den prospektiva fas II-studien inkluderades 57 patienter vid sju center mellan 2003 och 2005 (tabell 1). Majoriteten av patienterna hade T1-tumörer (70 procent). De bedömdes inoperabla framförallt på grund av KOL (65 procent) och CVS (25 procent). Lungfunktionsutredning med spirometri före behandlingen visade ett medelvärde på FEV1 på 64 procent (intervall 20–162) hos alla patienter och på 50 procent (intervall 20–142) hos gruppen med KOL. Performance status enligt Karnofskyskalan visade ett medelvärde på 80 (70–100).

Alla patienterna behandlades med SBRT i den stereotaktiska ramen. I den retrospektiva studien användes olika stråldoser som varierade mellan 2 och 4 fraktioner 10–20 Gy medan alla patienterna i den prospektiva studien fick behandling med 3 fraktioner á 15 Gy.

I den prospektiva studien utvärderades patienterna efter 6 veckor första gången och därefter efter 3, 6, 9, 12, 18, 24 och 36 månader med klinisk underökning med biverkningskontroll (Common Toxicity Criteria version 2.0, CTC v2.0) och CT. Spirometri gjordes vid 3, 9 och 18 månader. PET-CT (¹⁸F-FDG) utfördes enbart vid misstanke om progress.

STUDIERESULTAT

Medianuppföljningstiden för de retrospektiva patienterna var 33 månader (intervall 1–107) och 35 månader för de prospektiva (intervall 4–47).

Den lokala tumörkontrollen i den retrospektiva studien var 88 procent och i den prospektiva 93 procent. Endast 16 patienter (12 procent) i den retrospektiva studien och fyra patienter (7 procent) i den prospektiva utvecklade lokalt återfall. Av dessa var det tre som hade T1-tumör och 17 som hade T2-tumör och tumörstorleken visade sig vara den enskilt viktigaste prediktorn för att utveckla lokalt återfall. Ingen korrelation mellan olika stråldoser kunde påvisas. Regionalt återfall noterades hos nio patienter (7 procent) i den retrospektiva och tre patienter (5 procent) i den prospektiva studien. Fjärrmetastaser var den vanligaste anledningen till återfall och

PATIENT- OCH TUMÖRKARAKTÄRISTIKA

Studie	Retrospektiv	Prospektiv
Evaluerbara patienter	141	57
Medianålder (år) Intervall	74 56–90	75 59–87
	Antal patienter	
Kvinnor/män	72/69	31/26
T1/T2	56/85	40/17
Adenokarcinom	44	19
Skivepitelcancer	39	8
Bronchoalveolärcells cancer	3	-
Ospec NSCLC	21	11
Ingen morfologisk diagnos	34	19
Inoperabla, på grund av COPD CVD	99 25	37 14
	cm ³	
Tumörvolym (medel) Intervall	39 2-436	16 1-51
	mm	
Tumörstorlek (median) Intervall	37 10-90	25 6-50

Tabell 1. Patient och tumörkaraktäristika i den retrospektiva och den prospektiva studien.

”Med SBRT påvisades en ökad tumörkontroll till 88–100 procent när stadium I NSCLC behandlades.”

PROCENTANDEL ÅTERFALL LOKALT, REGIONALT OCH FJÄRRMETASTASER

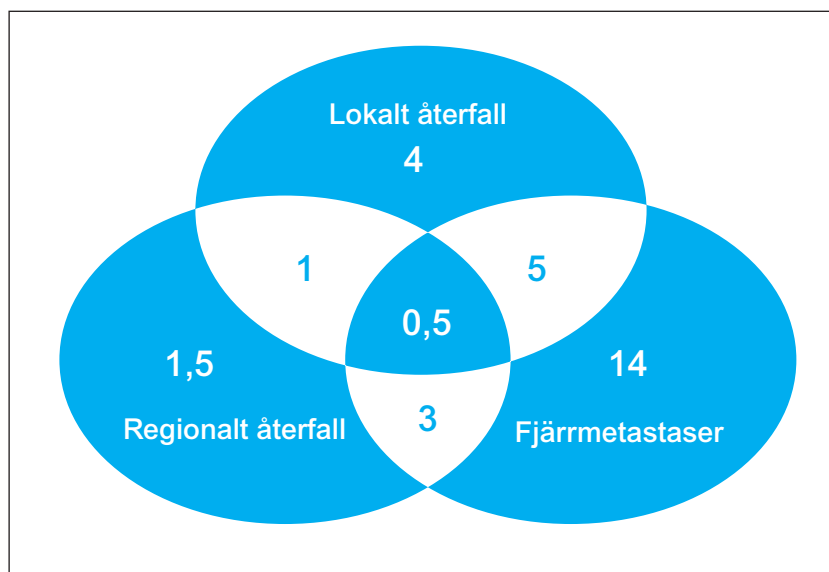


Bild 6. Procentandel patienter som fick återfall lokalt, regionalt och med fjärrmetastaser hos de 195 patienter som inkluderades i den retrospektiva och prospektiva studien.

påvisades hos trettiofem patienter (25 procent) i den retrospektiva och nio patienter (16 procent) i den prospektiva studien (bild 6). Även här visade sig storleken av tumören ha betydelse för utvecklingen av fjärrmetastaser med en signifikant ökad risk för patienter med T2-tumörer.

LINDRIGA BIVERKNINGAR

Biverkningarna var begränsade och mestadels lindriga i de båda studierna. Fjorton patienter utvecklade mer allvarlig toxicitet (grad 3–4 enligt CTC v2.0) i den retrospektiva och 17 patienter i den prospektiva studien (tabell 2). Biverkningarna måste dock ställas i relation till patientens tillstånd före behandling där majoriteten hade viss grad av dyspné och nedsatt ork redan vid diagnos. Ingen behandlingsorsakad mortalitet förekom. De vanligaste biverkningarna bestod av milda hudsymtom med rodnad i behandlat område, mild hosta och fatigue. Dyspné och bröstskorgssmärta var vanligast som allvarlig biverkning men kunde inte korreleras till tumörlokalisering eller lungfunktion före behandling.

I den prospektiva studien gjordes objektiva lungfunktionsmätningar med spirometri. Ingen signifikant minskning av FEV1% för hela patientgruppen kunde konstateras när medelvärdet före SBRT och vid sista uppföljande mätning jämfördes. Dock fanns det individuella skillnader där patienterna både förbättrades och försämrades i sin lungfunktion men detta kunde inte kopplas till uppkomsten av pneumonit, fibros eller ens dyspné.

Performance status var oförändrat före och efter SBRT hos majoriteten av patienterna.

Treårsöverlevanden (Kaplan-Meier) i den prospektiva studien var 60 procent och lungcancerspecifik överlevnad var 88 procent. Sju patienter dog i lungcancer, nio i KOL, sex i CVS, tre i andra maligniteter och i två fall var dödsorsaken okänd.

I den retrospektiva studien dog 65 procent av patienterna under uppföljningstiden. Lungcancer som dödsorsak uppgavs i 40 procent av fallen. Överlevnaden efter 3 och 5 år var respektive 52 procent och 26 procent och den lungcancerspecifika överlevnaden var respektive 66 procent och 40 procent.

BIVERKNINGAR GRAD 3–4

Toxicitet	Retrospektiv	Prospektiv	
	grad 3–4	grad 3	grad 4
pneumonit	1	-	-
fibros	-	2	-
dyspné	-	4	1
pleuravätska	-	2	-
atelektas	2	1	-
pneumoni	1	1	-
bröstkorgssmärta	4	2	-
hosta	-	1	-
hjärtflimmer	-	1	-
revbensfraktur	2	1	-
nedsatt performance status	2	-	-
nedsatt lungfunktion	2	-	-
fatigue	-	1	-

Tabell 2. Incidensen av grad 3–4-toxicitet enligt CTC v 2.0.

REFLEKTION

Efter lobektomi, som är standardbehandling för tidig NSCLC, återfaller 20–30 procent av patienterna och av dessa är 7–12 procent lokoregionala återfall². Överlevnaden är beroende av tumörstorlek och i en studie levde 77 procent av patienterna med T1-tumör efter fem år jämfört med 35 procent av patienterna med T2-tumörer¹³. Att det uppkommer biverkningar efter ett kirurgiskt ingrepp är förväntat och andnings-svårigheter och bröstkorgssmärta är några av de vanligaste. I studier har visats att upp till 30 procent av patienterna har smärta i över fyra år efter operationen och cirka 5 procent av patienterna får ett svårt och långvarigt smärtsyndrom¹⁴. Jämför man dessa resultat med vad som rapporterats efter SBRT är tumörkontrollen densamma, överlevnaden klart bättre efter kirurgi men biverkningsprofilen bättre efter SBRT. Det måste dock påpekas att operabla patienter skiljer sig avseende medicinskt status i hög grad från de inoperabla patienter som behandlats med SBRT.

Anledningen till att överlevnaden var så pass låg i de aktuella SBRT-studierna är endast till en begränsad del beroende av cancerprogress, utan främst av uttalad

komorbiditet. Även om SBRT genererar full tumörkontroll kommer patientens medicinska status före behandling troligtvis att förbli oförändrat och patienterna framförallt att dö i sina grundsjukdomar och inte i lungcancer. Har då patienter med svår komorbiditet någon nytta av behandlingen? Ja definitivt, eftersom obehandlad lungcancer leder till klart förkortad överlevnadstid jämfört med all form av aktiv behandling, även om tumören är liten och begränsad¹⁵.

SLUTSATS OCH FRAMTIDA STUDIER

Syftet med de aktuella studierna var att undersöka säkerheten och effektiviteten av SBRT för medicinskt inoperabla patienter med stadium I NSCLC. Resultaten var utmärkta avseende lokal men även regional tumörkontroll, detta trots att ingen behandling mot regionala lymfkörtelstationer gavs. SBRT tolererades väl med begränsade biverkningar även hos patienter med mycket avancerad nedsättning av lungfunktionen. Dessa resultat överensstämmer väl med tidigare publicerade studier^{16,17} och SBRT bör övervägas som standardbehandling för denna patientkategori.

Liksom kirurgi är SBRT en lokal behandling och uppkomsten av fjärrmetas-

taser ligger i bägge fallen på ungefär 20 procent. Högriskpatienter med T2-tumörer erbjuds i dag tillägg med systemisk behandling efter kirurgi och detta bör även beaktas efter SBRT. Den icke invasiva metoden som används vid SBRT och den begränsade toxiciteten tillsammans med de goda behandlingsresultaten har gjort att en jämförande studie mellan kirurgi och SBRT nu planeras på operabla patienter med stadium I NSCLC i Norden.

I Nederländerna är redan en stor nationell randomiserad fas III-studie, ROSEL, mellan kirurgi och SBRT för patienter med T1-tumörer öppen sedan augusti 2008¹⁸.

I USA och Kina pågår sedan juli 2009 en industrisponsrad (Accuray) fas III-studie, STARS, mellan SBRT med "Cyberknife" och kirurgi för patienter med både T1- och T2-tumörer¹⁹.

Referenser

1. <http://www.roc.se/lungca.asp>: Svenska lungcancer registret.
2. Martini N, Bains MS, Burt ME, Zakowski MF, McCormack P, Rusch VW, Ginsberg RJ: Incidence of local recurrence and second primary tumors in resected stage I lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;109:120-129.
3. Warren WH, Faber LP: Segmentectomy versus lobectomy in patients with stage I pulmonary carcinoma. Five-year survival and patterns of intrathoracic recurrence. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;107:1087-1093; discussion 1093-1084.
4. Qiao X, Tullgren O, Lax I, Sirzen F, Lewensohn R: The role of radiotherapy in treatment of stage I non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2003;41:1-11.
5. Kihlstrom L, Karlsson B, Lindquist C: Gamma Knife surgery for cerebral metastases. Implications for survival based on 16 years experience. *Stereotact Funct Neurosurg* 1993;61 Suppl 1:45-50.
6. Lax I BH, Larsson D and Näslund I: Extracranial stereotactic radiosurgery of localized targets. *Journal of Radiosurgery* 1998;1:135-148.
7. Blomgren H, Lax I, Naslund I, Svanstrom R: Stereotactic high dose fraction radiation therapy of extracranial tumors using an accelerator. Clinical experience of the first thirty-one patients. *Acta Oncol* 1995;34:861-870.
8. Lax I, Blomgren H, Naslund I, Svanstrom R: Stereotactic radiotherapy of malignancies in the abdomen. Methodological aspects. *Acta Oncol* 1994;33:677-683.

9. Underberg RW, Lagerwaard FJ, Slotman BJ, Cuijpers JP, Senan S: Use of maximum intensity projections (MIP) for target volume generation in 4DCT scans for lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:253-260.

10. Baumann P, Nyman J, Hoyer M, Gagliardi G, Lax I, Wennberg B, Drugge N, Ekberg L, Friesland S, Johansson KA, Lund JS, Morhed E, Nilsson K, Levin N, Paludan M, Sederholm C, Traberg A, Wittgren L, Lewensohn R: Stereotactic body radiotherapy for medically inoperable patients with stage I non-small cell lung cancer - a first report of toxicity related to COPD/CVD in a non-randomized prospective phase II study. *Radiother Oncol* 2009;88:359-367.

11. Baumann P, Nyman J, Hoyer M, Wennberg B, Gagliardi G, Lax I, Drugge N, Ekberg L, Friesland S, Johansson KA, Lund JA, Morhed E, Nilsson K, Levin N, Paludan M, Sederholm C, Traberg A, Wittgren L, Lewensohn R: Outcome in a prospective phase II trial of medically inoperable stage I non-small-cell lung cancer patients treated with stereotactic body radiotherapy. *J Clin Oncol* 2009;27:3290-3296.

12. Baumann P, Nyman J, Lax I, Friesland S, Hoyer M, Rehn Ericsson S, Johansson KA, Ekberg L, Morhed E, Paludan M, Wittgren L, Blomgren H, Lewensohn R: Factors important for efficacy of stereotactic body radiotherapy of medically inoperable stage I lung cancer. A retrospective analysis of patients treated in the Nordic countries. *Acta Oncol* 2006;45:787-795.

13. Rami-Porta R, Ball D, Crowley J, Giroux DJ, Jett J, Travis WD, Tsuboi M, Vallieres E, Goldstraw P: The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the T descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007;2:593-602.

14. Rogers ML, Duffy JP: Surgical aspects of chronic post-thoracotomy pain. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000;18:711-716.

15. McGarry RC, Song G, des Rosiers P, Timmerman R: Observation-only management of early stage, medically inoperable lung cancer: poor outcome. *Chest* 2002;121:1155-1158.

16. Fakiris AJ, McGarry RC, Yiannoutsos CT, Papiez L, Williams M, Henderson MA, Timmerman R: Stereotactic Body Radiation Therapy for Early-Stage Non-Small-Cell Lung Carcinoma: Four-Year Results of a Prospective Phase II Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009.

17. Lagerwaard FJ, Haasbeek CJ, Smit EF, Slotman BJ, Senan S: Outcomes of risk-adapted fractionated stereotactic radiotherapy for stage I non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70:685-692.

18. www.clinicaltrials.gov, sökord: NCT00687986

19. www.clinicaltrials.gov, sökord: NCT00840749

PIA BAUMANN, ONKOLOG, RADIUMHEMMET, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, STOCKHOLM
PIA.BAUMANN@KAROLINSKA.SE



Frigör hela potentialen

Öka sannolikheten för lyckad aferes

Mozobil förbättrar möjligheten till stamcellsskörd hos patienter som är svåra att mobilisera

Indikation: Mozobil är indicerat för att i kombination med G-CSF förbättra mobilisering av hematopoietiska stamceller till perifert blod, inför autolog transplantation hos patienter med lymfom och multipelt myelom vars celler är svåra att mobilisera.

Förpackning: Mozobil 20 mg/ml injektionsvätska, lösning. Varje injektionsflaska innehåller 24 mg plerixafor i 1,2 ml lösning

Pris: För aktuellt pris hänvisas till www.fass.se

Produktresumé: 08-2009

ATC-kod: L03AX16. Rx.

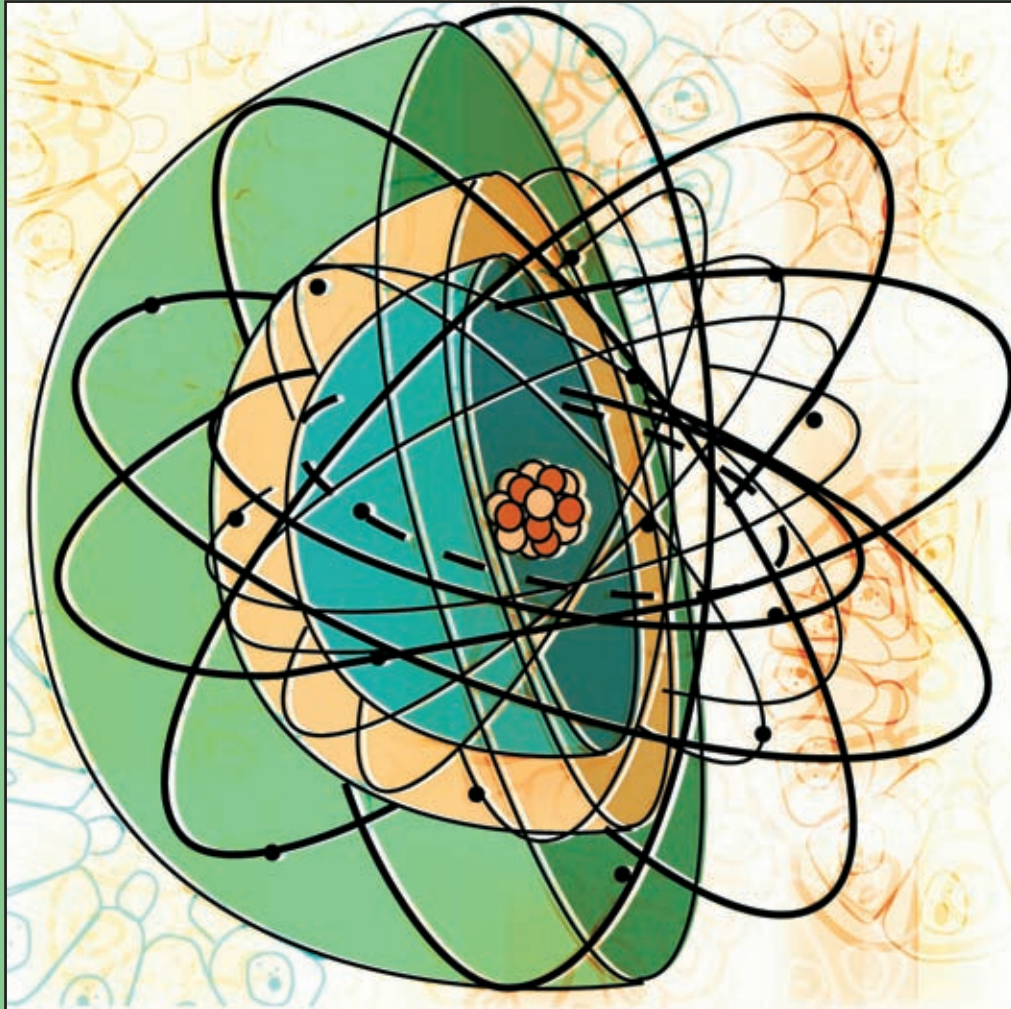
För ytterligare upplysningar hänvisas till: www.emea.europa.eu/htms/human/epar/a.htm, www.lakemedelsverket.se, www.fass.se eller kontakta Genzyme AB tel 08-505 243 00

genzyme

Genzyme AB, Box 603, 169 26 Solna.
Tel 08-505 243 00, www.genzyme.se.

 **MOZOBIL**
(plerixafor)

Raise your expectations



Scandinavian Sarcoma Groups årliga möte

Tumörens biologi mål för cancerbehandling

En stor del av den skandinaviska sarkomgruppen SSG:s årliga möte i Oslo i maj ägnades åt nya behandlingsmetoder. Tumörens molekylärbiologiska egenskaper ger flera olika möjligheter för behandling av sarkomsjukdomen och mötet diskuterade flera behandlingar som baseras specifikt på exempelvis cellegenskaper som angiogenes, apoptos, invasivitet och migration. Specialistläkaren **Christina Linder Stragliotto** sammanfattar här vad som sades på mötet.

Scandinavian Sarcoma Groups årliga möte om sarkomsjukdomar hölls i mitten av maj i Oslo. Nytt var ett möte med inriktning på sarkomforskning och mesenkymala tumörers biologi dagen före huvudmötet. Initiativtagare till denna dag var Bertha Brodin, docent och verksam forskare på institutionen för onkologi-patologi, Cancercentrum Karolinska på Karolinska institutet. Under mötet rapporterades många nyheter både om grundforskning och om nya möjliga kliniska behandlingsmetoder vid denna ovanliga sjukdom. Här följer en sammanfattning om vad som rapporterades under dagen.

Eva Wessel Pedersen, Radiumhospitalet, Oslo, inledde mötet med att prata om stamceller. Mesenkymala stamceller är troligtvis av större betydelse för recidiv och fortsatt spridning av tumörsjukdomen än man tidigare trott. Forskargruppen i Oslo har utvecklat en metod att isolera mesenkymala stamceller ur blod och benmärg, då dessa celler uttrycker en rad markörer, bland annat proteinerna CD44, CD105 och CD73.

Data tyder också på att stamceller finns vilande i blodcirkulationen och att de dessutom ofta har specifika egenskaper, som till exempel förmågan att pumpa ut cytostatika ur cellen. Tumörcellerna kan också, via cytokiner, rekrytera nya stamceller från blod och benmärg, vilket leder till ökad tumörtillväxt. En förhoppning är att i framtiden kunna utveckla olika målriktade terapier just mot stamceller.

Fredrik Mertens, klinisk genetik, Lund, och **Pierre Aman**, Lundberglaboratoriet, Göteborg, rapporterade om cy-

"Det blir alltmer tydligt att tumörernas molekylärbiologiska egenskaper är av avgörande betydelse för utvecklingen av nya målriktade terapier."

togenetiska mönster och onkogener. Cirka 20 procent av alla mjukdelssarkom karakteriseras av specifika balanserade translokationer, medan resterande tumörer visar extensiva kromosomala förändringar som ofta leder till återkommande förlust eller tillkomst av kromosomer.

I den första gruppen har minst 12 olika tumörtyper och minst 30 olika genfusioner identifierats. Förutom att det finns en strikt korrelation mellan en specifik translokation och en diagnos är detta ofta den viktigaste genetiska förändringen som dessutom är av avgörande betydelse för tumöruppkomsten.

Exempelvis leder vid myxoitt liposarkom en enda genfusion (FUS-DDIT3) till att cellerna får maligna egenskaper och uppvisar den för sjukdomen specifika tumörhistologin. Det är således inte en flerstegprocess som tidigare beskrivits vid exempelvis koloncancer, utan själva fusionsgenen är tillräckligt för initiering av den onkogenetiska processen vid sarkomsjukdom.

NYA BEHANDLINGSMETODER

En stor del av mötet ägnades åt nya behandlingsmetoder. Det blir alltmer tydligt att tumörernas molekylärbiologiska egenskaper är av avgörande betydelse för utvecklingen av nya målriktade terapier. Olika möjligheter diskuterades där be-

handlingar baseras specifikt på tumörens olika egenskaper, till exempel angiogenes, apoptos, invasivitet och migration.

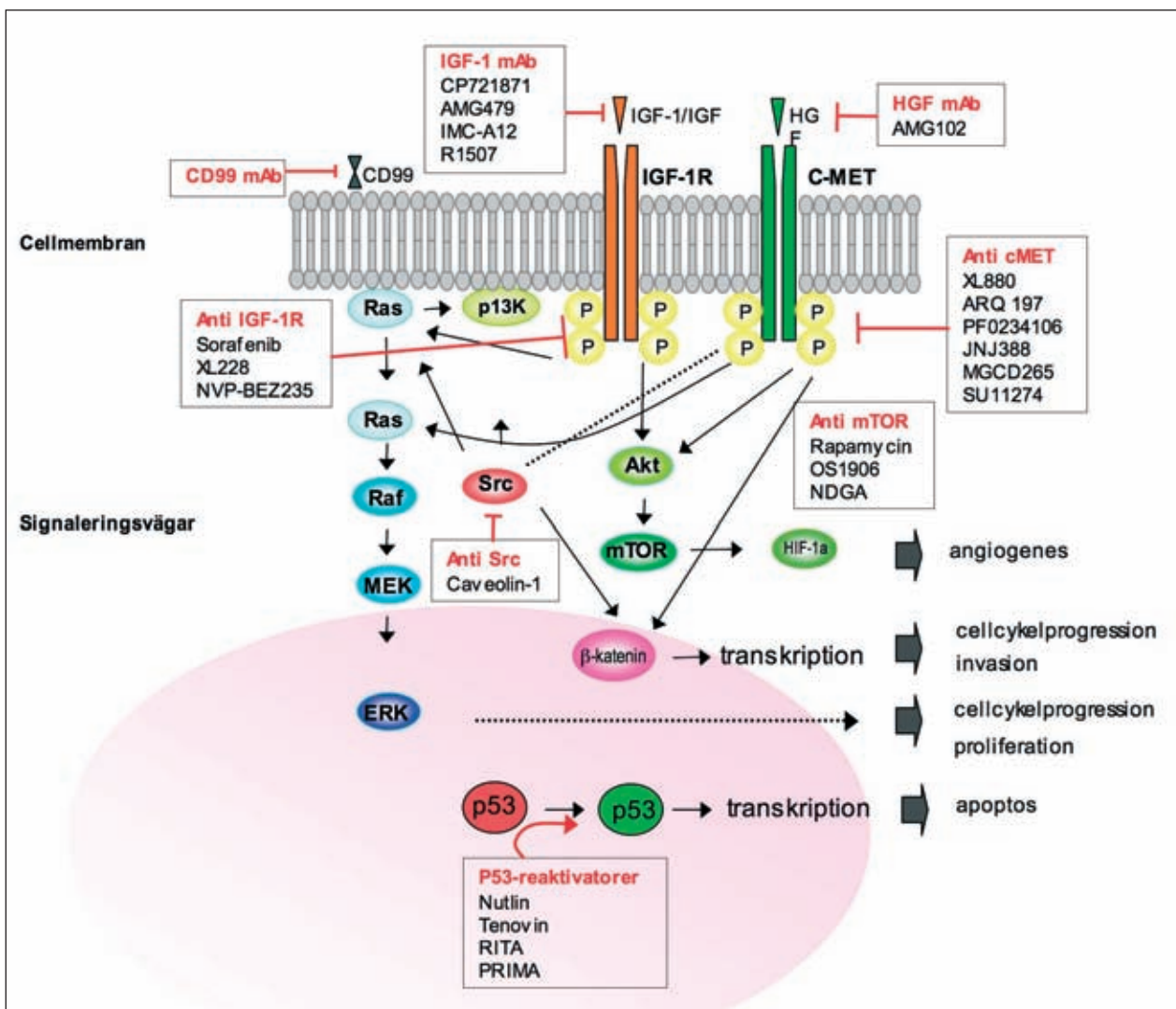
Bertha Brodin från Karolinska institutet föreläste om tumörsuppressorn p53:s roll vid utveckling av sarkom. En funktionell p53-gen är av avgörande betydelse för att hindra tumörutvecklingen. Normalt p53 aktiverar apoptospro-

grammet i celler som drabbats av DNA-skada eller blivit aktiverade av så kallade onkogener. Över 50 procent av alla tumörer har inaktiverande mutationer på p53-genen, dock inte merparten av sarkomen. Ofta finns således ingen mutation på p53 men p53-funktionen är ändå nedsatt. Detta beror troligtvis på aktivitetssläget på de molekyler som reglerar p53:s stabilitet, exempelvis MDM2 som degraderar p53 och pARF som i sin tur hämmar MDM2. Så är fallet för synovialt sarkom där fusionsgenen SS18/SSX orsakar en konstant degradering av p53 genom MDM2. Cellerna tappar då sin förmåga att aktivera apoptosprogrammet, exempelvis efter cytostatikabehandling.

Nya läkemedel som har förmåga att återskapa ett aktivt p53 och som sätter igång apoptos är ett mycket lovande behandlingsalternativ för sarkom. Exempel på substanser som kan återställa p53:s funktion i sarkommodeller är småmolekylerna Nutlin (fas II), RITA och Tenovin (preklinisk fas). PRIMA är ytterligare en substans som kan återställa funktionen av muterat p53 (fas II). Dessa substanser verkar mycket lovande för framtiden.

Katia Scotlandi och **Piero Picci** från Rizzoliinstitutet i Bologna föreläste om tyrosinkinasreceptorer och signaltrans-

CELLSIGNALERING OCH NYA ANGREPPSPUNKTER



En förenklad bild av cancercellens komplexa cellsignaleringsvägar och nya angreppspunkter för behandling.

duktionsvägar vid sarkom och om nya potentiella mål för terapi.

Det bästa exemplet på framgångsrik behandling med målriktad terapi är imatinib vid GIST-tumörer och KML. Från början ingav detta goda exempel ett löfte om nya goda behandlingsmöjligheter av sarkom med andra kinas-hämmare, men tyvärr har det kliniska resultatet inte varit lika framgångsrikt.

Molekylärgenetiska studier av C-KIT och PDGFR på Ewingsarkom visade att mutationer finns i endast mycket låg frekvens. En följande fas II-studie (Bond M, 2008, *Pediatr Blood Cancer*) visade heller ingen effekt av imatinib vid reciderande Ewingsarkom. Ett annat exempel har varit EGFR och erbB-kinas-hämmare. Trots att 55 procent av syno-

viala sarkom uttrycker EGF-receptorn visade en fas II-studie med EGFR-inhibitorn gefitinib på 48 patienter med synovialt sarkom ingen objektiv respons. (Blay J *JCO* 2006 24:524)

Vissa sarkom uttrycker också erbB-2 men ingen effekt har setts av Herceptin (trastuzumab). Således är c-KIT, PDGFR el EGFR/erbB-2 inte något bra mål för monoterapi vid sarkom. Dock kan de signaltransduktionsvägar som aktiveras via transkriptionsfaktorer vara bra mål för terapeutisk intervention.

MET-RECEPTORAKTIVERING

Vid sarkomsjukdom ses tyrosinkinasförändringar i form av MET-receptoraktivering. Detta har framförallt påvisats vid osteosarkom, chondrosarkom och rhab-

domyosarkom, men även vid en del mjukdelssarkom. Ett ökat uttryck av MET/HGFR har setts vid recidiv och metastaser jämfört med primärtumören. Liganden till MET är HGF (hepatocyte growth factor). MET-signalerings leder via Wnt-β-katenin till aktivering av de gener som styr cellens invasiva egenskaper. Src-proteinet fungerar intracellulärt och aktiverar också Wnt.

Detta cellsignaleringsystem kan kanske utnyttjas terapeutiskt för att minska cellernas invasivitet. Substansen frzb (en antagonist till Wnt) kan således hämma signaleringen, caveolin-1 inhiberar c-src och hämmar således också vidare signalering. En fas I-studie med AMG-102, en human antikropp mot HGF och XL-880 en småmolekylhäm-

multiferon[®]

multi subtyp leukocyt interferon-alfa

Multiferon spelar på flera strängar



MULTIFERON[®] innehåller 6 subtyper¹

Interferon-alfa som produceras naturligt av den mänskliga organismen innehåller många olika subtyper. Kunskaperna om de olika subtypernas effekter och roll i immunförsvaret har ökat väsentligt de senaste åren².

MULTIFERON[®] är framställt av humana leukocyter och innehåller 6 subtyper av interferon-alfa, som var och en har visats ha olika egenskaper och biologiska effekter^{1,2}.

När antikroppar bildas av kroppens immunförvar mot ett icke-humant interferon så kan den kliniska

effekten av interferonbehandlingen förloras. Utveckling av neutraliserande antikroppar har inte påvisats i samband med Multiferonbehandling³.

Godkända indikationer¹:

Behandling av patienter, som initialt svarat på behandling med rekombinant interferon-alfa men uppvisar terapisvikt, sannolikt orsakad av neutraliserande antikroppar.

Adjuvant behandling av högriskpatienter med kutant melanom, stadium IIb-III, efter initialt 2 cykler av dacarbazin (DTIC).



SWEDISH ORPHAN INTERNATIONAL
Drottninggatan 98, 111 60 Stockholm
Tel: 08-412 98 00, www.swedishorphan.com

För fullständig information samt priser och förpackningsstorlekar se www.fass.se Senaste översynen av information 2009-04-07

Referenser: 1. SPC för Multiferon. 2. Yamamoto S et al. Hepatology Research 24 (2002) p. 99-106. 3. Ruuth et al. AntiCancer Research 27:2109-2114 (2007).

mare mot MET pågår, men ännu så länge bara vid andra tumörformer. Möjligtvis kan dessa också användas för patienter med osteosarkom och rhabdomyosarkom.

En mycket lovande möjlighet till behandling av sarkom är med IGF-recep-

vara effektiva vid sarkomsjukdom, en del data tyder på att rhabdomyosarkom skulle vara extra känsliga för behandling med dessa.

Tyrosinkinashämmare, småmolekylhämmare som XL-228, NVP-BEZ235 (hämmar p13) och andra antikroppar

En glutathion-S-transferashämmare, NBDHEX, (Tor Vergata univ) har utvecklats och kan i framtiden komma att användas på sarkompatienter. Glutathionmetabolismen är framförallt betydelsefull vid resistensutveckling mot adriamycin och metotrexat. NBDHEX verkar genom att orsaka stopp i cellcyklfaserna M och G2.

"Det bästa exemplet på framgångsrik behandling med målriktad terapi är imatinib vid GIST-tumörer och KML."

torhämmare. Cellsignaleringskedjan IGF1R-p13/Akt-mTOR är ofta aktiverad vid sarkomsjukdom. Antikroppshämning av IGF/IGF1R hindrar migration och blockerar tumörcellernas tillväxt in vitro, hämmar angiogenes samt reducerar antalet lung- och skelettmetastaser i försöksdjur. Ett tiotal olika IGF/IGF1R-antikroppar finns nu i kliniska prövningar runt om i världen. Preliminära resultat visar viss effekt framförallt vid Ewing sarkom och rhabdomyosarkom.

Den vid Ewingsarkom förekommande fusionsgenen EWS-FLI1 uppreglerar IGF1R. IGF1R är också av stor vikt vid resistensutveckling mot konventionell cytostatika liksom vid nyare terapier. Det har även visats att den cytotoxiska effekten av lapatinib och trastuzumab ökar vid inhibering av IGF1R. Således kan det vara av värde att behandla med en IGF1R-antikropp även vid en sjukdom som osteosarkom då det kan öka känsligheten för andra behandlingar. De biverkningar man sett vid behandling med IGF1R-antikroppar har bland annat varit påverkan på blodsockernivåerna, huvudvärk, fatigue och ischemisk hjärtsjukdom.

En annan angreppspunkt är också inhibering längre ner i signalsystemet, mTOR-hämmaren rapamycin och derivat av denna som RAD001 kan också

mot olika receptorer kan också vara möjliga läkemedel att använda vid sarkomsjukdom.

Rapporter finns om att bland annat sorafenib hämmar tillväxt av rhabdomyosarkom och angiogenes via blockering av IGF1R-signaleringskedjan. Sorafenib har också prövats på osteosarkom och rapporter finns om att det har haft viss effekt på denna svårbehandlade sjukdom. NVP-BEZ235 verkar vara ytterligare en lovande substans för rhabdomyosarkom.

Generellt kan sägas att tyrosinkinashämmare/multikinashämmare har en fördel då de kan tas oralt och kan användas i olika kombinationsbehandlingar, dock är ofta toxiciteten ganska uttalad. Småmolekyler är mindre och ofta lätta att syntetisera och leverera, de måste dock modifieras för att nå in i cellen. Antikroppar är större molekyler, och ofta känsliga för degradering.

Ytterligare en antikropp, riktad mot CD99, kan bli betydelsefull vid behandling av Ewingsarkom. CD99 är en specifik markör på cellmembranet vid denna sjukdom och är positiv i 99 procent av Ewingsarkomen. Behandling med antikroppar har visat en hämning av cell-adhesion och migration och att den ökar apoptosen av tumörceller. CD99 kan också verka synergistiskt med adriamycin och vinkristin.

BIOMARKÖRER OCH INFLAMMATION

Avslutningsvis föreläste **Sakari Knuutila** och **Jukka Vakkila**, Haartmaninstitutet, Helsingfors, om biomarkörer. Uttrycket av microRNA är en av de faktorer som kan komma att bli viktiga som prognostisk markör för sarkomsjukdom. Dock är det mycket viktigt att analysera både genuttryck och microRNA i kombination med cellens proteinuttryck för att se om detta sammantaget kan vara av betydelse för prognosen vid sarkomsjukdom.

Vakkila rapporterade om att det inflammatoriska svaret också kan vara av stor vikt för fortsatt tumorspridning. Makrofager infiltrerar metastaser och att påverka tumörens mikromiljö kan också vara ett möjligt mål för behandling.

Ett stort urval av olika nya målriktade terapier finns och är absolut mycket värdefulla, imatinib och trastuzumab är ju utmärkta exempel på hur vi faktiskt kan bota patienter med målriktad terapi. Dock återstår mycket arbete för många diagnosgrupper, den svåra frågan är vilken drog som är mest effektiv, hos vilka patientgrupper drogerna ska användas och inte minst hur toxiciteten ser ut för patienterna. Det är också uppenbart att behandlingen måste korreleras till tumörens biologi. Troligtvis kommer i framtiden en kombination av olika droger att behövas för att på olika sätt hämma tumörsjukdomen mer effektivt än i dag.

Ett stort tack till Bertha Brodin som organiserade hela denna dag om sarkom!

CHRISTINA LINDER STRAGLIOTTO, SPECIALISTLÄKARE, BRÖST- OCH SARKOMSEKTIONEN, RADIUMHEMMET, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET



Resultaten från ATAC-studien*
har analyserats vid 100 månaders
medianuppföljning och visar

Fortsatt goda nyheter

Arimidex är statistiskt signifikant bättre än tamoxifen
vad gäller:

- minskad risk för alla typer av återfall med **24%**
(absoluta tal 4,8 % HR 0.76 (0,67–0,87), $p=0.0001$)
- ökad sjukdomsfri överlevnad med **15%**
(absoluta tal 4,1% HR 0.85 (CI 0,76–0,94), $p=0.003$)
- minskad risk för kontralateral bröstcancer med **40%**
(absoluta tal 1,7% HR 0.60 (0,42–0,85), $p=0.004$)
- minskad risk för fjärrmetastaser **16%**
(absoluta tal 2,4% HR 0.84 (0,72–0,97), $p=0.022$)

Vinsterna med Arimidex kvarstår och ökar även efter
lång tids uppföljning. Det läkemedelsval du gör från
start har betydelse de kommande nio åren.



Arimidex® R_x (F) (anastrozol) SPC 2007-10-11. Aromatashämmare. Tablett 1 mg.
Indikation: Bröstcancer. Adjuvant behandling av östrogenreceptorpositiv bröstcancer
hos postmenopausala kvinnor. Behandling av hormonberoende avancerad bröstcancer
hos postmenopausala kvinnor. Anastrozol rekommenderas inte till patienter med
östrogenreceptornegativa tumörer. **För information om kontraindikationer, försiktig-
het, biverkningar, pris och dosering se www.fass.se**

*Referens: ATAC Trialists' Group, Published Online December 15, 2007
DOI:10.1016/S1470-2045(07)70385-6

AstraZeneca Sverige AB • Terapiområde onkologi • 151 85 Södertälje
Telefon 08-553 260 00 • www.cancer.nu



Fallbeskrivning

OVÄNTAD KOMPLIKATION

Adjuvant Taxoterebehandling med fjorton dagars mellanrum ledde till vård på intensivens för en svamporsakad lunginflammation hos en för övrigt frisk 45-årig kvinna som opererats för bröstcancer. Indikation: Oklar feber och andnöd trots avsaknad av neutropeni.

Det rör sig om en 45-årig tidigare väsentligen frisk tvåbarnsmor som var fysiskt mycket aktiv, bland annat var hon löptränad och hade sprungit i många tävlingar. Hon opererades 2003 för en liten vänstersidig bröstcancer. Fick då enbart strålbehandling. 2004 opererades hon med modifierad radikal mastektomi för en högersidig bröstcancer. PAD-svar visade en 17 mm stor medelhögt differentierad duktalcancer, Elston grad II, ER och PgR starkt positiva, HER2-negativ samt axillära lymfkörtelmetastaser i sju av åtta undersökta körtlar.

Adjuvant cytostatikabehandling startades sex veckor efter operationen. Patienten erhöll "pilotbehandling" enligt arm A i den då ännu inte startade studien SBG 2004-1. Fyra cykler FEC (fluorouracil, epirubicin och cyklofosfamid) givet med ökande doser och med två veckors mellanrum följt av fyra cykler Taxotere (docetaxel) givet i stigande dos och med två veckors intervall. I samband med Taxoterebehandlingen gavs tre dagars steroidbehandling, Betapred 8 mgx2. Dessutom gavs profylax med Ciproxin dag 5–10, och Neupogen dag 4–11.

SNABB FÖRSÄMRING MED ANDNÖD

Tolv dagar efter fjärde och sista Taxoterekuren sökte patienten akuten på grund av fem dagars anamnes på feber och produktiv hosta. Vid ankomsten var LPK över 20 och CRP 158. Patienten blev inlagd som hotellpatient på en vanlig gyn/BB-avdelning där hon snabbt försämrades med svår andnöd. Blev akut överförd till CIVA på grund av kraftigt försämrat respiratoriskt status, syremättnad 80 procent på 8 liter syrgas och försämrat allmäntillstånd.

Där fick hon omedelbart andningsassistans med CPAP. Man misstänkte lungemboli men akut spiral-CT visade utbredda bilaterala interstitiella infiltrat, som stämmer väl med pneumocystis jiroverci (tidigare *P. carinii*)-pneumoni (PcP). Bronkioalveolärt lavage utfördes via bronkoskopi. Diagnosen bekräftades med PCR. Patienten behandlades med Bactrim, kortison och syrgas.

Efter fyra dagar på intensivens klarade sig patienten utan CPAP och överfördes till Radiumhemmets vårdavdelning. Hon hade då god saturation på tre liter syrgas. Efter ytterligare fjorton dagars vårdtid utskrevs patienten. Hon har där-

efter erhållit lokoregional strålbehandling, vilket avslutades i mars 2005. Sedan dess har hon pågående endokrinbehandling med Arimidex.

Hon mår i dag bra, jobbar heltid. Inga tecken på återfall och inga resttillstånd av det inträffade. Hon har amnesi för tiden på intensivens.

DISKUSSION

Pneumocystis jiroveci är en atypisk svamp som infekterar lungorna. PcP kan uppträda hos gravt immunsupprimerade patienter, framför allt hos aidspatienter och tungt behandlade patienter med hematologiska maligniteter. Vi har dock aldrig iakttagit en sådan komplikation i samband med adjuvant kemoterapi till en för övrigt frisk ung kvinna med bröstcancer.

Att ge Taxotere med fjorton dagars mellanrum medför en hög dos kortison eftersom man ger 48 mg Betapred motsvarande ungefär 400 mg Prednisolon till varje behandling. Man bör ha denna diagnos i åtanke när man ger dostät Taxotere och patienten har oklar feber trots avsaknad av neutropeni.

HANJING XIE, MD, PHD, RADIUMHEMMET, ONKOLOGISKA KLINIKEN, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET



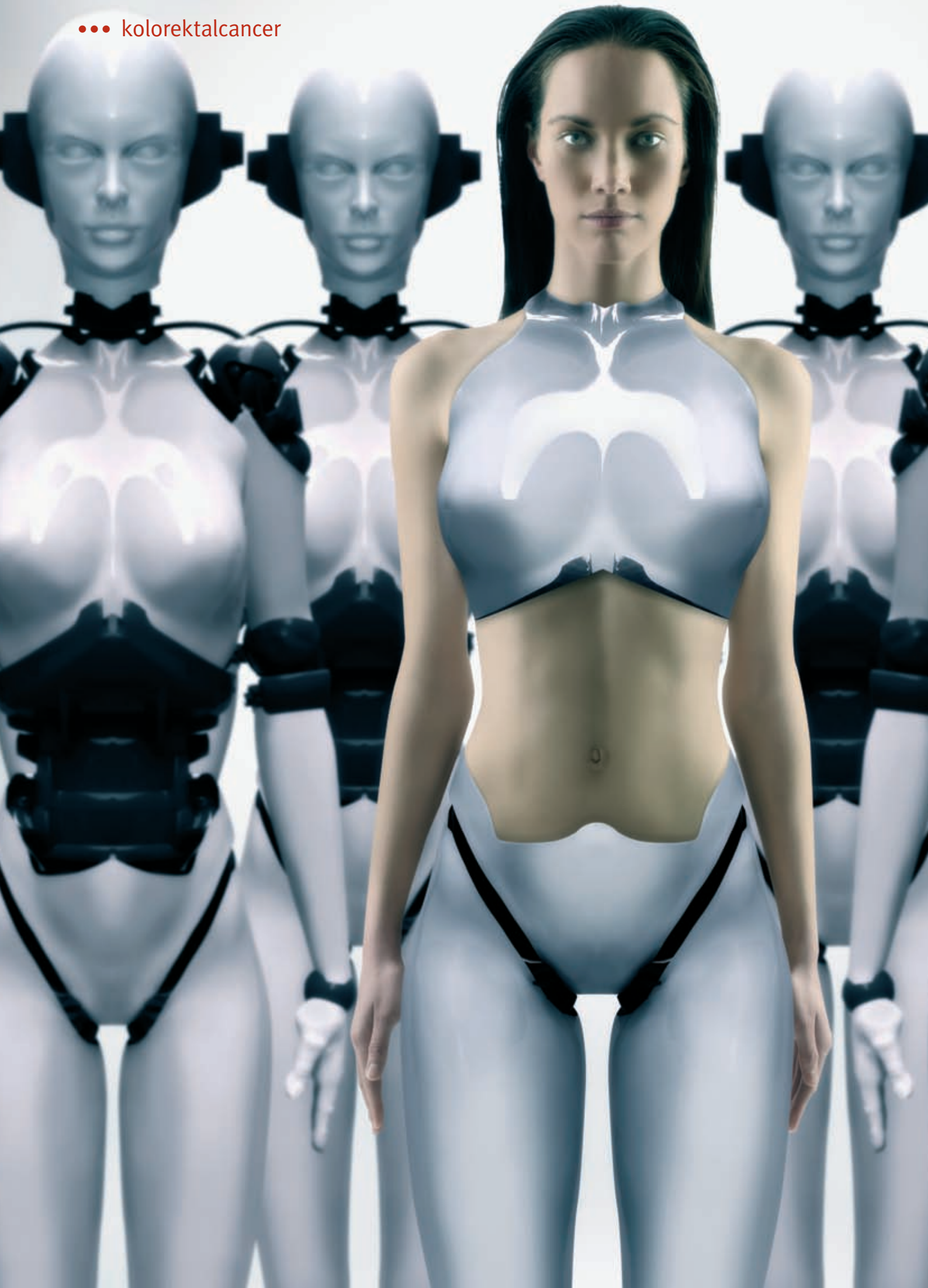
ELISABET LIDBRINK, MD, PHD, RADIUMHEMMET, ONKOLOGISKA KLINIKEN, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET



**vid adjuvant
bröstcancerbehandling**



••• kolorektalcancer





REKTALCANCER

Brachyterapi med bra resultat

Antalet fall av rektalcancer har, liksom koloncancer, ökat stadigt de senaste trettio åren. Till stor del beror det på en åldrande befolkning. Behandlingen av rektalcancer är i första hand kirurgisk men med tillägg av strålbehandling minskar även risken för lokala recidiv. Strålbehandlingen kan ges antingen som extern strålbehandling eller brachyterapi eller som en kombination. **Calin Radu**, Onkolog-kliniken, Akademiska universitetssjukhuset, Uppsala, gör här en genomgång av rektalcancer och beskriver bland annat applikatormetoden som tillämpas på hans klinik.

Årligen diagnostiseras i Sverige cirka 1 500 fall av rektalcancer. Tillsammans med koloncancer är rektalcancer den näst vanligaste cancersjukdomen hos såväl män som kvinnor. Hos män är prostatacancer vanligare, hos kvinnor bröstcancer.

Antalet fall av rektalcancer och koloncancer har uppvisat en stadig ökning under den senaste trettioårsperioden. Efter korrigering för ökad folkmängd och ökande ålder hos befolkningen ses endast en svag ökning av den åldersstandardiserade incidensen.

Rektalcancer drabbar framförallt de äldre i befolkningen. Över 70 procent av fallen inträffar efter 65 års ålder. Det viktigaste symtomet vid rektal cancer är

blödningar från tarmen och ändrade avföringsvanor. Drygt hälften av patienterna botas och denna grupp har samma dödlighet som befolkningen i övrigt.

OMGIVNINGSFAKTORER VIKTIGA

Orsaken till kolorektal cancer (koloncancer och rektalcancer) är till stora delar okänd. Såväl ärftliga faktorer som faktorer i omgivningen har emellertid betydelse. Incidensen av kolorektal cancer varierar exempelvis påtagligt i världen, vilket talar för att omgivningsfaktorer har stor betydelse för uppkomsten.

Potentiellt mutagena substanser i avföringen är ett vanligt studerat fenomen. Bland annat anses innehållet av fria gall-syror i avföringen kunna öka risken för

••• kolorektalcancer

cancer. Vidare är ett högt innehåll av fett och kolesterol i kosten och/eller lågt fiberintag förenat med en ökad risk för kolorektal cancer. Fibers skyddande effekt beror möjligen på att det späder ut cancerogena ämnen och att det binder korta fettsyror. Andra skyddande mekanismer som diskuterats är ökat intag av kalcium och acetylsalicylsyra.

Vissa ärftliga rubbningar i gener kan orsaka kolorektal cancer. Familjär adenomatös polypos (FAP) är en autosomalt dominant ärftlig sjukdom som medför en kraftigt ökad risk för kolorektal cancer. Om inte preventiva åtgärder vidtas (det vill säga kolektomi) utvecklar patienter med familjär adenomatös polypos kolorektal cancer, ofta före 40 års ålder.

Även syndromet HNPCC (hereditary non-polyposis colorectal cancer) kännetecknas av en hög frekvens av kolorektal cancer i tidig ålder. Överhuvudtaget innebär ett större antal nära släktingar med kolorektal cancer en ökad risk för att drabbas. Cirka 5 procent av all kolorektal cancer tillhör något av de ärftliga syndromen.

Det är vidare väl känt att patienter med ulcerös kolit, liksom de med Crohns kolit, har en ökad risk för att utveckla kolorektal cancer. Denna riskökning är förknippad med sjukdomens utbredning, varaktighet och ålder vid tidpunkten för debut av koliten.

Andra riskgrupper för kolorektal cancer är patienter med urindeviation till ett kolonsegment (Coffey) och patienter som utsatts för strålbehandling mot rektum, exempelvis på grund av gynekologisk malignitet.

Majoriteten av all kolorektal cancer uppkommer ur en polyp (tubulärt, tubuvillöst eller villöst adenom). Det finns ett starkt samband mellan förekomst av adenom och kolorektal cancer, liksom en samlokalisering av adenom och cancer i kolon/rektum. Vidare finns hos en tredjedel av alla kolorektala tumörer rester av ett adenom. Risken för att utveckla cancer i ett adenom är klart korrelerad till adenomets storlek (ju större adenom, desto högre risk) och typ av adenom (högre risk vid villöst adenom) och graden av dysplasi (ju mer grav dysplasi desto högre cancerrisk). Även antalet adenom är av betydelse – ju fler adenom desto större risk för kolorektal cancer.

Cirka 90–95 procent av alla kolorektala tumörer utgörs av adenokarcinom. Majoriteten tumörer är medelhögt differentierade, övriga högt eller lågt differentierade. Låg differentieringsgrad och kärl- och nervinväxt är prognostiskt ogynnsamt. Preoperativ utredning med magnetisk resonanstomografi (MRT) och datortomografi (DT) är viktig för att kunna ta ställning till bästa behandlingsstrategin. Rektalcancer kan spridas lokalt, via lymfbägar (30–40 procent av fallen vid diagnos) eller via blodet (både lever och lungor).

KIRURGI OCH STRÅLBEHANDLING

Behandlingen av rektalcancer är i första hand kirurgisk och om tumören kan opereras bort i sin helhet finns förutsättningar för långtidsöverlevnad. Även vid påvisad metastaserande sjukdom vid diagnostillfället bör primärtumören behandlas, då en icke behandlad rektalcancer kan leda till påtagliga lokala besvär. Beslutet att avstå från operation är mer beroende av patientens allmänna hälsotillstånd än tumörens utbredning.

Tumörens storlek, utbredning och avstånd från analöppningen är av avgörande betydelse för val av operationsmetod men andra viktiga faktorer som också bör vägas in är patientens ålder, förekomsten av andra sjukdomar och analfinkterfunktionen. Operationsalternativen är i regel främre resektion med anastomos med eller utan kolonreservoar alternativt rektumamputation med permanent kolostomi. En del äldre och i övrigt sköra patienter opereras med anläggande av stomi och en blind förslutning av rektum nedanför den bortopererade tumören (Hartmanns operation). En mycket liten tumör, företrädesvis längst ner i rektum kan vara lämpad för lokal exstirpation.

Sedan 60-talet har ett flertal randomiserade studier kunnat visa att tilläggsstrålbehandling före eller efter operation sänker risken för lokala recidiv. Den tumörcellödande effekten är bäst om strålningen ges före, det vill säga preoperativt.

Preoperativ strålbehandling har använts företrädesvis i majoriteten av Eu-

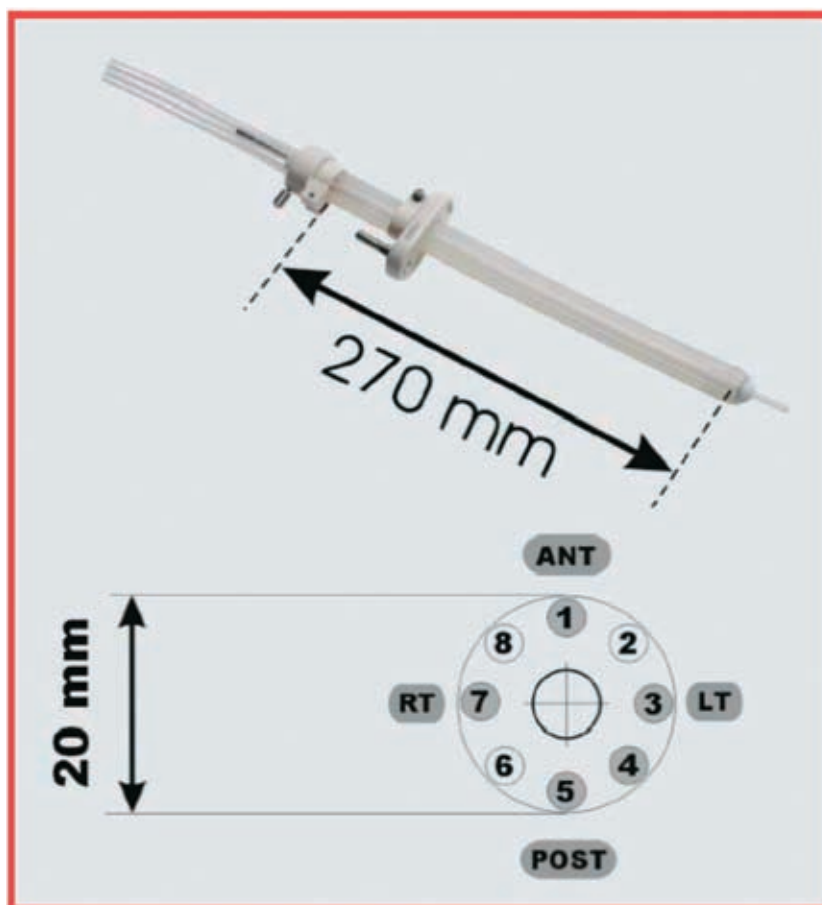
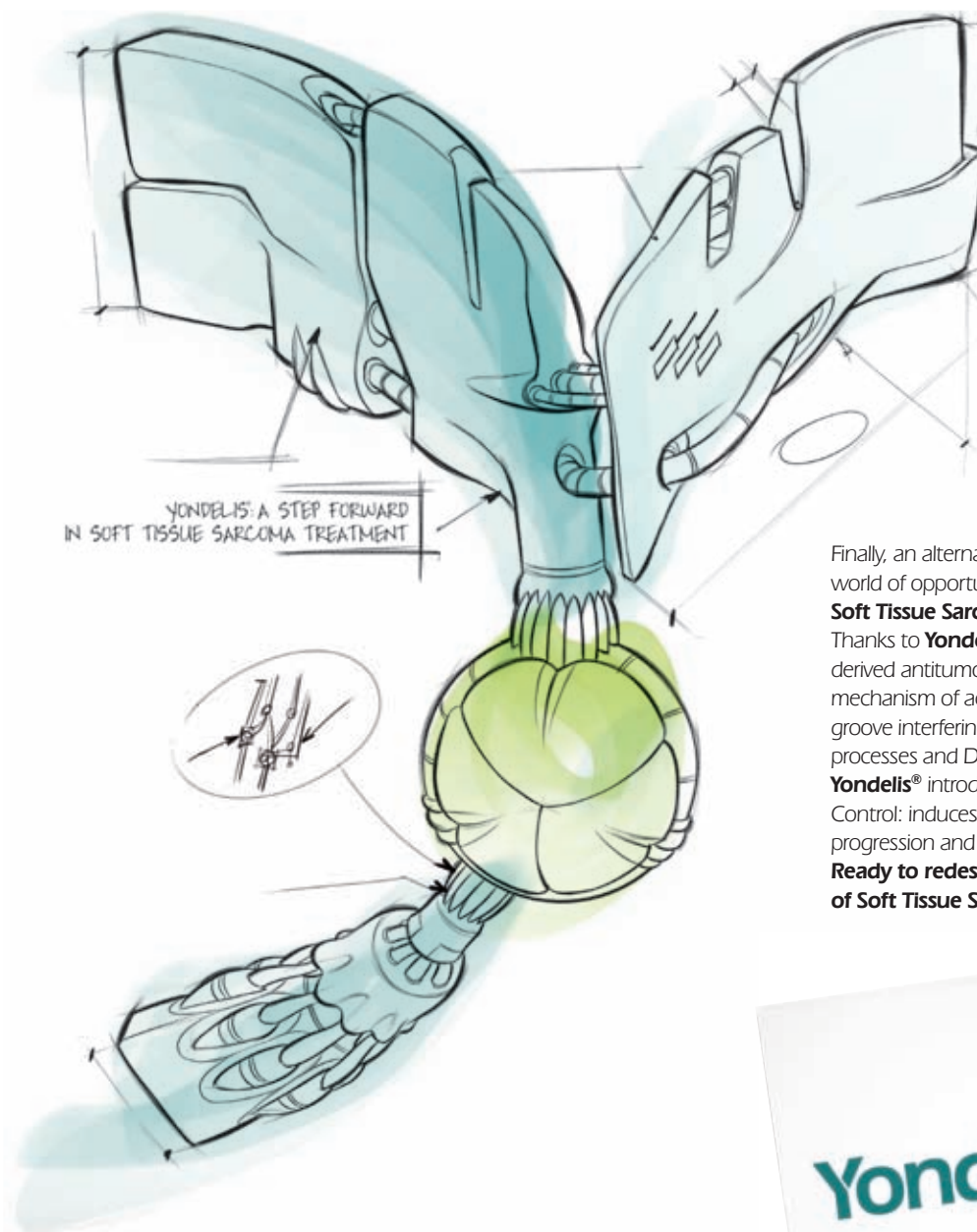


Bild 1. Brachyterapiapplikator

AT LAST, A NEW THERAPEUTIC CLASS HAS EMERGED
YONDELIS® (trabectedin)
 REDESIGNS THE FUTURE OF
 ADVANCED SOFT TISSUE SARCOMA



Finally, an alternative rises to offer a new world of opportunities in advanced **Soft Tissue Sarcoma.**

Thanks to **Yondelis®**, a new marine derived antitumoral agent, and its unique mechanism of action. It binds to DNA minor groove interfering with the transcription processes and DNA repair machinery.¹

Yondelis® introduces the concept of Tumour Control: induces tumour control, delays disease progression and stabilises the disease.²

Ready to redesign the future of Soft Tissue Sarcoma?

Yondelis®
 trabectedin
 Disease Control

Yondelis® trabectedin

Indication: Yondelis® is indicated for the treatment of patients with advanced STS, after failure of anthracyclines and ifosfamide, or in patients who are unsuited to receive these agents.

For complete information regarding prices and packages sizes see: www.fass.se

Date of latest revision of information: June 2009

CMS 0908

REFERENCES. 1. Carter NJ, et al. Trabectedin. A review of its use in the management of soft tissue sarcoma and ovarian cancer. *Drugs* 2007; 67(15): 2257-2276. 2. George D. Demetri, et al. Efficacy and Safety of Trabectedin in Patients with Advanced or Metastatic Liposarcoma or Leiomyosarcoma After Failure of Prior Anthracyclines and Ifosfamide: Results of a Randomized Phase II Study of Two Different Schedules. *JCO Early Release*, published online ahead of print Aug 3 2009 *Journal of Clinical Oncology*, 10.1200/JCO.2008.21.0088



**SWEDISH ORPHAN
 INTERNATIONAL**

Drottninggatan 98, 111 60 Stockholm
 Tel: 08 412 98 00, www.swedishorphan.com

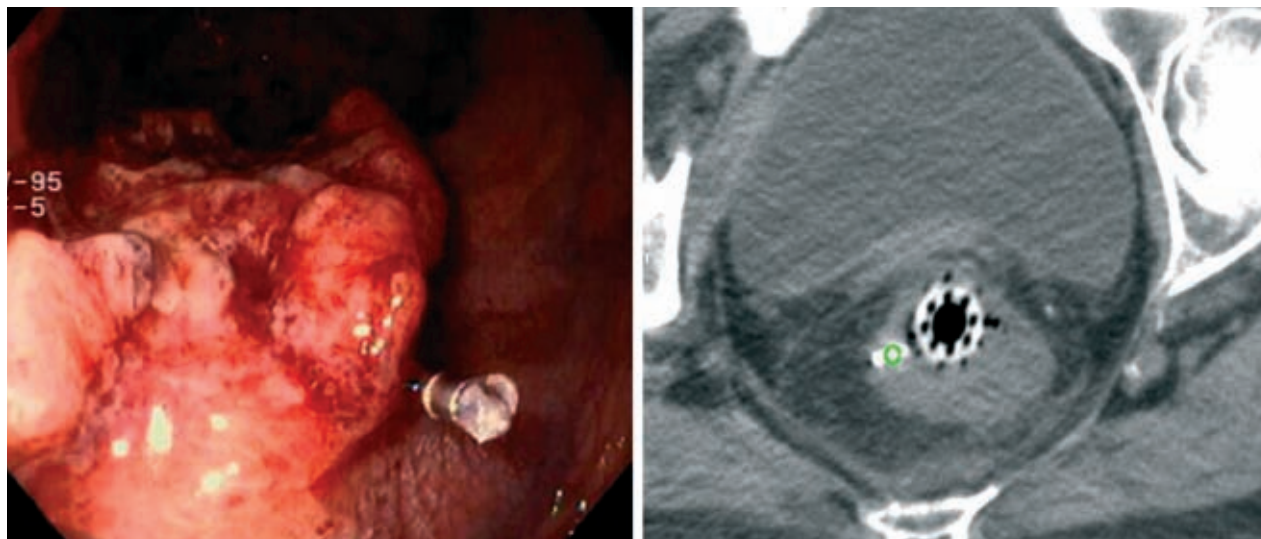


Bild 2. Clips runt tumören (t v) och vid DT-dosplaneringen (t h).

ropas länder, medan man i USA, Norge och Tyskland har använt postoperativ strålbehandling. Fördelen med postoperativ strålbehandling är att man känner till tumörstadiet och kan behandla bara den grupp som är i störst behov av behandling, det vill säga stadium II och III (Dukes stadium B och C).

Ett flertal amerikanska studier har gjorts där strålbehandling har kombinerats med cytostatika (5-FU och metyl-CCNU) men ingen av dessa studier har kunnat visa samma reduktion i lokalrecidivfrekvens som efter preoperativ strålbehandling. Däremot har man noterat en överlevnadsvinst om cytostatikabehandling kombineras med postoperativ strålbehandling.

Neoadjuvant strålbehandling (extirpabel tumör): Majoriteten data talar för att preoperativ strålning är bättre än postoperativ. I Sverige har preoperativ strålbehandling med 25 Gy (5 x 5 Gy) under en vecka med kirurgi nästkommande vecka varit standard. Denna behandling har kritiserats för att vara för toxisk, varför en randomiserad studie nu pågår i landet. Studien, som heter Stockholm III, startade 1999 och kan ha två eller tre behandlingsarmar vid olika sjukhus efter deras val.

Standardbehandlingen består av 5 x 5 Gy preoperativt med kirurgi veckan efteråt. De experimentella armarna är antingen 5 x 5 Gy preoperativt med kirurgi 4–8 veckor senare eller 25 x 2 Gy preoperativt med kirurgi 4–8 veckor senare.

Syftet med att fördröja kirurgin är att kunna möjliggöra sfinkterbevarande in-

grepp genom den minskning av tumörstorlek som strålningen sannolikt åstadkommer. Syftet med att jämföra den högfraktionerade behandlingen med en konventionell fraktionering är att eventuellt minska risken för senbiverkningar samtidigt som den långa behandlingstiden också innebär en reduktion av tumörcellsmassan och därigenom möjligen fler sfinkterbevarande ingrepp.

Strålbehandling vid fixerad tumör
Långvarig preoperativ strålbehandling till 45–50 Gy (1,8–2 Gy dagligen i 5 veckor). Kirurgi efter ytterligare 4–8 veckor. Numera ges cytostatika alltid samtidigt med strålterapi.

I cirka 10–15 procent av alla nyupptäckta fall är tumören inte möjlig att operera bort, på grund av fixering till omgivande organ. Denna fixering kan vara canceröverväxt eller enbart en inflammatorisk fixering. I dessa lägen måste preoperativ strålbehandling ges. Avsikten med en sådan behandling är att få fixeringen till omgivningen att minska så att det blir möjligt att operera bort tumören.

För dessa patienter är det inte bra att ge strålbehandlingen under kort tid (25 Gy på en vecka) med operation inom 3–4 dagar då tumören inte hinner krympa. Konventionell strålbehandling med fraktioner på 1,8–2 Gy är därför att föredra.

Fram till 2006 fanns det en viss osäkerhet huruvida effekten av strålbehandlingen skall potentiëras med cytostatika. En nordisk studie (LARCS) där denna patientgrupp randomiserades till pre-

operativ strålbehandling med eller utan cytostatika visade att strålning med cytostatika ger bättre tumörkontroll.

BRACHYTERAPI VID REKTALCANCER

Brachyterapi vid rektalcancer innebär att strålning ges med hög precision nära eller i rektalcancern. Tekniken används i flera länder och kan ges med högdosrat (HDR) antingen med interstitiella nålar eller med hjälp av en applikator i närheten av tumören (bild 1).

Applikatormetoden har använts och förbättrats i bland annat Kanada sedan 80-talet. Där använder man till och med brachyterapi i stället för extern strålbehandling med bra resultat. Dessutom använder man metoden hos äldre, sköra patienter som skall undvika stora operationer och kanske endast får strålbehandling eller lokal operation. En liten kanadensisk studie på äldre patienter (medianålder 83,5 år) visar lokal kontroll hos 70 procent av patienterna som inte genomgick stor operation.

I Uppsala har vi anammat idén om att använda metoden på äldre sköra patienter. Efter en multidisciplinär (MDT) konferens tas beslut om att prova brachyterapi på en viss patient. Patienten får först extern strålbehandling (5 x 5 Gy) och efter 6–8 veckors väntan görs en ny MRT som visas på MDT-konferensen.

Vid bra effekt av den initiala strålbehandlingen går vi vidare med att markera tumörläget med hjälp av clips ovanför och nedanför tumören (bild 2). Därefter gör man en dosplanerings-DT med applikatorn på plats (gynläge) (bild 3



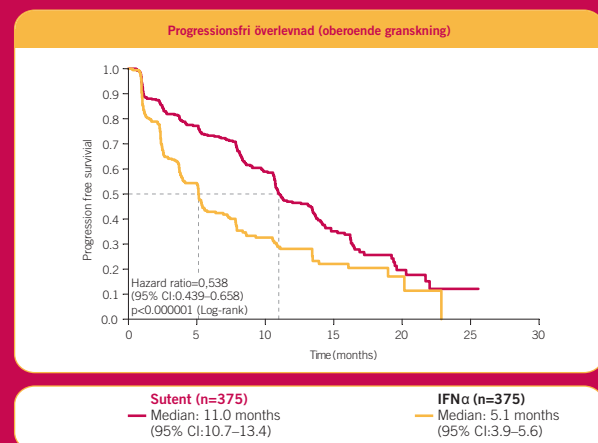
Svenska nationella riktlinjer för behandling av njurcancer

Sutent® är den perorala tyrosinkinashämmaren som rekommenderas av såväl EAU som den svenska vårdprogramgruppen i monoterapi vid första linjens behandling av spridd njurcancer med god/intermediär prognos¹

Studiedesign²:

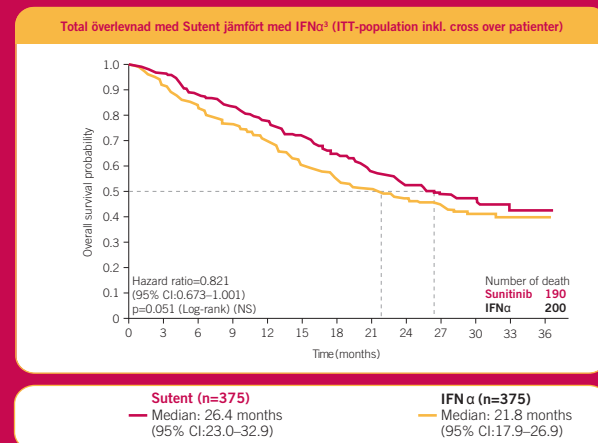
- En randomiserad, jämförande, internationell multicenterprövning i fas III på tidigare obehandlade patienter med histologiskt bekräftad mRCC. Första linjens behandling med Sutent 50mg (oralt) en gång om dagen (4/2 Schema) v.s. IFN α 3 x per vecka (subkutant) Vecka 1: 3 ME, vecka 2: 6 ME, vecka 3 och vidare: 9 ME. (n. 750)
- Behandlingssvar bedömt av en oberoende central granskningskommitté

Primär endpoint: progressionsfri överlevnad



- Sutent ökar den progressionsfria överlevnaden jämfört med interferon alfa vid metastatisk klarcellig njurcancer hos patienter som är obehandlade och med god/intermediär prognos (11 månader, mot 5 månader för interferon alfa p<0.001).¹
- Livskvaliteten i sutentgruppen avseende skalorna FKS1, FACT-G rapporterades också som högre än livskvaliteten i IFN α gruppen (p<0.001).²

Sekundär endpoint: total överlevnad



- Överlevnadsanalysen inkluderar patienter som randomiserades till IFN α och som efter progredierande sjukdom bytte till Sutent enligt studieprotokollets anvisningar.³
- Patienter som fick Sutent i första linjen hade en median total överlevnad på 26,4 månader.³

Referenser: 1) Svenska nationella riktlinjerna för njurcancer samt EAU's riktlinjer. 2) Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2007;356:115-24. 3) Hutson et al. Sunitinib (SUTENT) for the treatment of metastatic renal cell carcinoma. Expert Rev. Anticancer Ther. 8(11), 1723-1731 (2008).
Sutent (sunitinibmalat). Rx. Ingår i läkemedelsförmåner. Metastaserad njurcellscancer (mRCC): "SUTENT är indicerat för behandling av avancerad och/eller metastaserad njurcellscancer (mRCC)".
 Gastrointestinal stromacellstumör (GIST): "SUTENT är indicerat för behandling av ej resektabel och/eller metastaserad malign gastrointestinal stromacellstumör (GIST) efter terapivikt med imatinibmesylat på grund av resistens eller intolerans". Förpackningar: 12,5 mg kapslar 30 st/blister 28 st, 25 mg kapslar 30 st/blister 28 st, 50 mg kapslar 30 st/blister 28 st.
 För mer information se www.fass.se. November 2007.

••• kolorektalcancer

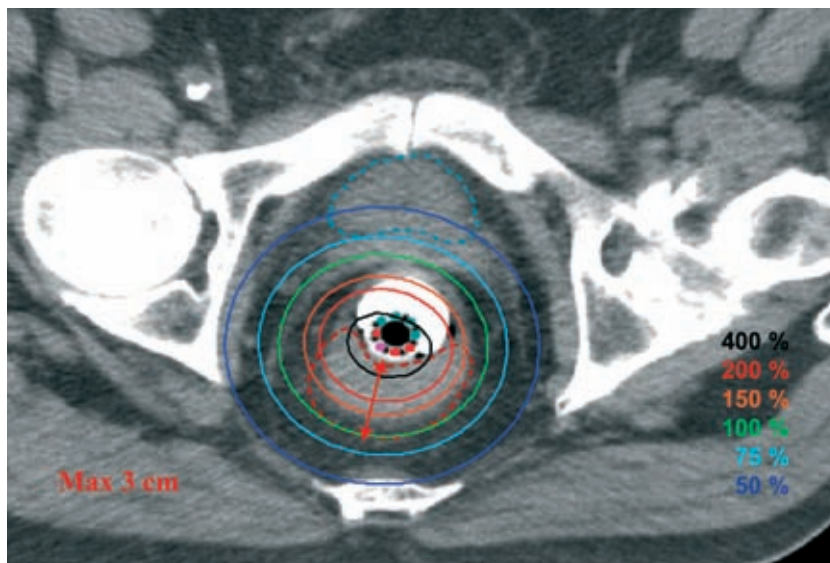


Bild 3. Dosplanering av brachyterapi



Bild 4. Patient i gynläge vid behandlingstillfälle

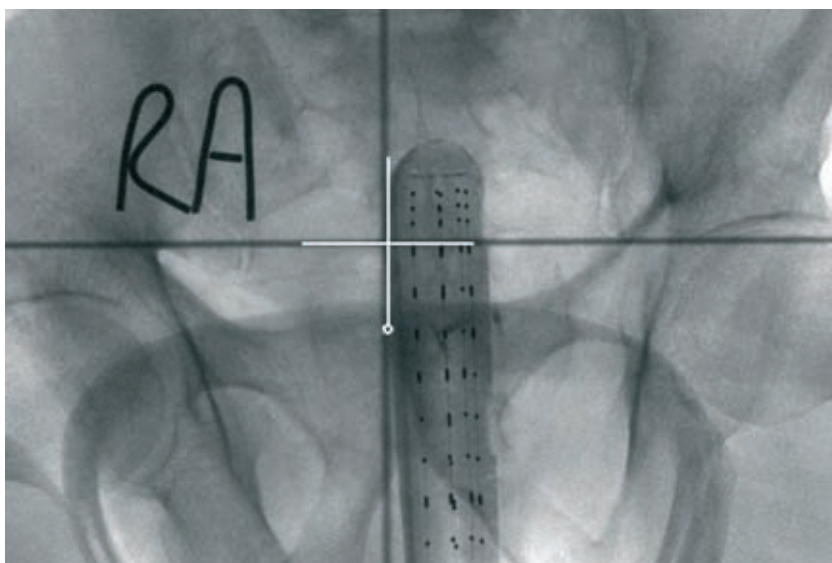


Bild 5. Kontroll av applicatorläge inför den veckovisa behandlingen.

och bild 4). Applikatoren används även för gynekologisk brachyterapi och är böjlig med 8 kanaler för den radioaktiva källan. Med hjälp av dosplanerings-DT kan behandlingen planeras. I DT-bilderna ritas med liten marginal tumören upp som target, clipsen för orientering samt blåsan och analsfinktern som riskorgan. Man planerar för 2–3 behandlingar med 10 Gy vardera beroende på tumörens storlek och hur den har svarat på tidigare strålbehandling.

Behandlingen, som kan vara poliklinisk, tar cirka 30–60 minuter beroende på hur snabbt det går att positionera applikatoren i rätt läge. Kontrollen av positioneringen görs med hjälp av röntgen där man verifierar clipsläget och röntgenmarkörernas läge inne i applikatoren (bild 5). Täta kontroller på kirurgen görs efteråt för att se om eventuellt lokal kirurgi (transanal endoskopisk mikrokirurgi, TEM) behövs.

En biverkan att beakta är risken för diarréutveckling hos äldre under perioden strax efter den korta strålbehandlingen. Vid själva brachyterapi kan man se lokala blödningar och proktit som lägger sig efter en kort period. Man kan överväga att sänka övre fältgränsen vid den externa strålbehandlingen hos äldre för att minska tarmbiverkningarna.

Vi har hittills behandlat tre patienter 89, 93 och 94 år gamla som går på kontroller och fler äldre patienter är under behandling.

KONTAKTTERAPI VID REKTALCANCER

En annan metod som används främst i Frankrike är kontaktterapi (utvecklad av Papillion) som innebär att man placerar en 50 kV applikator direkt på tumören (max tre centimeters diameter) och ger höga doser strålning under 1–2 minuter (bild 6). Man kan ge 30–40 Gy på en gång (halveras på en centimeters djup) utan några större biverkningar. Behandlingen upprepas efter en vecka, då man redan ser effekterna och då man även individualiserar den.

Man brukar behandla låga och medelhöga tumörer det vill säga tumörer som sitter upp till 10–12 cm från anal verge. Tidiga tumörer kan endast behandlas med kontaktterapi. Mer avancerade tumörer brukar få kombinationsbehandling med extern strålbehandling och/eller cytostatika. Äldre och sköra

patienter kan med fördel behandlas med denna teknik för att få bra lokal kontroll. I franska patientserier ser man höga lokala kontrollsiffror.

Vi planerar att försöka lära oss tekniken och sedan selektera patienter som är lämpade för den. Man kommer att starta en studie i Århus, Danmark, där patienter som behandlas med denna teknik följs prospektivt. Uppsala kommer att gå med i den så fort vi behärskar tekniken och apparaten är inhandlad.



Bild 6. Den nya kontaktterapiapparaten Papillion 50.

CALIN RADU, AVDELNINGSLÄKARE, ONKOLOGKLINIKEN, AKADEMISKA UNIVERSITETSSJUKHUSET



ERBITUX®
CETUXIMAB
Blocks EGFR – opens new options

A new era in therapy for mCRC

ERBITUX – Approved for 1st line – KRAS wild type

Merck Serono Oncology | Combination is key™

ERBITUX® (cetuximab) (L01XC06) Rx, EF är en monoklonal antikropp mot EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor). Produktresumé uppdaterad juli 2009.

Indikation: Erbitux är indicerat för behandling av patienter med epidermal tillväxtfaktor (EGFR)-uttryckande, KRAS vildtyp metastaserande kolorektalcancer i kombination med kemoterapi, som monoterapi till patienter som inte svarat på oxaliplatin- och irinotekanbaserad terapi och som är intoleranta mot irinotekan. Erbitux är indicerat för behandling av patienter med skivepitelcancer i huvud och hals i kombination med strålbehandling för lokalt avancerad sjukdom, i kombination med platinabaserad kemoterapi för recidiverande och/eller metastaserande sjukdom.

Beredningsform och förpackningar: Erbitux 5 mg/ml infusionsvätska, lösning. En ml infusionsvätska, lösning innehåller 5 mg cetuximab. En injektionsflaska innehåller 20 ml (100 mg) eller 100 ml (500 mg) cetuximab. **Dosering:** Erbitux ges en gång per vecka vid alla indikationer. Den första dosen är 400 mg cetuximab per m² kroppsyta. Samtliga påföljande veckodoser är 250 mg/m².

Varningar och försiktighet: Före den första infusionen måste patienten premedicineras med ett antihistamin och en kortikosteroid. Denna premedicinering rekommenderas före alla påföljande infusioner. E. Merck AB, 195 87, Stockholm, Sverige, Telefon 08-562 445 00, www.merck.se, www.erbitux.com, www.tarmcancer.nu

För ytterligare information och aktuellt pris: www.fass.se

S.CET09.08.03

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







Magcancerkongress i Krakow, Polen

Stadieglidning i den sjunde TNM-klassifikationen

Den sjunde TNM-klassifikationen tas i bruk vid nyår. Detaljerna för magcancer presenterades nyligen på världskongressen i Krakow om denna sjukdom. Förändringarna innebär bland annat en viss stadieglidning så att några kliniska situationer medför ett annat stadium. Docent **Peter Gunvén** redovisar förändringarna och refererar det övriga mötet.

Den vart annat år återkommande världskongressen om magcancer hölls i år i Krakow, en stad som kanske räddades undan världskrigets förstörelse av att vår exkung Sigismund flyttade huvudstaden därifrån till Warszawa.

Traditionerna lever i Krakow. På det medeltida torget blåser varje timme en brandman från ett kyrktorn en vemodig trumpetsignal, som tvärt avbryts vid den ton där hans företrädare år 1241 träffades av en pil från de belägrande mongolerna och tystnade.

Som alltid var Sverige sparsamt företrätt: en uppsalakirurg beskrev försök med peritonektomi och intraperitoneal cytostatikabehandling vid manifest karcinos och jag var sessionsordförande och föreläste om magcancerregistrering.

NY TNM-STADIEINDELNING

En väsentlig nyhet är den sjunde TNM-klassifikationen för magcancer som bör-

jar gälla vid nyår. Den använder inte Sieverts definition av cancer i övergången matstrupe – magsäck, utan magcancer ska ha sin medelpunkt minst fem cm från övre magmunnen, kortare avstånd godkänns dock om tumören inte växer in i matstrupen.

Några T- och N-kategorier får lägre tröskel i den nya klassifikationen. Tidigare T2b, växt i subserosan, döps om till T3 och som en följd upphöjs gamla T3, serosa-inväxt, till T4a. Förutvarande T4 med tumörövertväxt på grannorgan kommer att kallas T4b. N1 omfattade tidigare 1–6 körtelmetastaser men framöver kallas 3–6 sådana N2, 7–15 N3a (tidigare N2) och ännu fler metastaser N3b.

Fjärrspridningen beskrivs kliniskt som cM0 eller cM1, däremot utgår cMX. Detta kan man ha synpunkter på. Allt för ofta ser jag opererade patienter där man inte undersökt förekomst av Virchowkörtel och infiltrat framför änd-

tarmen eller försummat radiologiska undersökningar och de uppfyller ju definitionen på cMX: ej värderingsbar.

För patologerna bortfaller (p)MX, pM0 får bara användas efter obduktion, och pM1 eller ingen uppgift blir de huvudalternativ som återstår. Om prov från en misstänkt fjärrmetastas inte bekräftar cancer blir förstås benämningen cM0, inte pM0.

Man kan också beskriva venös och lymfatisk samt perineural invasion. Den senare blir Pn1, inte att förväxla med pN1!

HÖGRE POÄNG FÖR NYA STADIER

Som tidigare definieras stadierna av en summering av de likvärdiga T- och N-faktorerna där T4a nu får värdet 4 och T4b 5. Stadierna IA/B motsvaras som tidigare av summorna 1/2. Tidigare stadium II blir nu IIA med summan 3, nya IIB har summa 4 liksom gamla IIIA, och så vidare. Tabellen visar den i huvudsak logiska uppbyggnaden av systemet där varje enskilt stadium går som ett snett band i rutmönstret av T-kolumner och N-rader. Två avbrott har markerats med fetstil: vid N0 höjer en ökning från T4a till T4b stadiet med två steg. Däremot ändrar samma T-ökning vid N3 inte stadiet som fortsätter vara IIIC.

Alla fall av M1 oavsett T och N utgör stadium IV.

Tidigare var stadium II inte uppdelat, stadium IIIC saknades, och stadium IV omfattade förutom M1 också T4N2M0-sjukdom.

Många kliniska situationer kommer alltså att medföra högre T- eller N-poäng än tidigare, men en del nya stadier kräver i gengäld en högre poängsumma

än de tidigare med samma benämning. Förhållandena tar inte helt ut varandra, och de gamla och nya stadierna omfattar därför inte alltid samma tumorsituationer. Till exempel ger tumörväxt i subserosan utan körtelspridning i dag stadium pT2pN0 = IB men i framtiden pT3pN0 = IIA, således en stadieglidning.

”Många kliniska situationer kommer att medföra högre T- eller N-poäng än tidigare, men en del nya stadier kräver i gengäld en högre poängsumma än de tidigare med samma benämning.”

Förändringarna har värderats genom att stadiespecifik överlevnad tagits fram ur de stora asiatiska registren. Man bekräftar då snabbt att de nya stadierna har meningsfullt skilda prognoser: femårsöverlevnad efter radikal operation med god körteldissektion blev i stadium IA 95 procent, IB 89 procent, IIA 84 procent, IIB 71 procent, IIIA 58 procent, IIIB 48 procent och IIIC 33 procent.

Stadieglidningen kan illustreras med att tidigare stadium IA nyligen i Japans nationella grupp hade 92 procent överlevnad, IB 83 procent, II 62 procent, IIIA 35 procent, IIIB 25 procent. Den oinitierade kan därför tro att resultaten förbättrats, till exempel om nya strategier införts, om stadiespecifika resultat med användande av den nya klassifikationen jämförs med dem i lika benämnda stadier från den tidigare klassifikationen.

KÖRTELDISSEKTION – NYHETER

En annan systemförändring rör de japanska lymfkörteldissektionerna, som inte bara svenska vårdprogram och register missförstår. För att underlätta kommer man att förenkla begreppen D0-1-2 så att med viss förenkling tar nya D1 (tidigare kallat D1+alfa) bort perigastriska körtlar, D2 är vad som ska

göras vid tumörväxt djupare än till submukosan och det ingreppet får olika omfattning vid totala, proximala respektive distala gastrektomier som ju har skiftande indikationer. Till D3 förs de körtelstationer för vilka man inte visat värde av dissektion om de är friska.

Körteldissektionen utvecklas och förbättras. Borttagna paraaortala metastaser förenades tidigare med knappt 5 procent femårsöverlevnad, men från WHO-centrum i Tokyo rapporteras nu 18 procent överlevnad vid distal ventrikeltumör. Spridning bakom pankreashuvudet ansågs sällsynt och obotlig men förre chefen för WHO-centret Maruyama nämnde att man nu är uppe i 7 procent överlevnad, givetvis efter hård sållning av patienter.

Vårt TNM-system anser att metastaser i mesenterialroten är fjärrmetastaser, men japanerna anser dem i vissa situationer vara regionala och botbara.

Man frågar sig om stadieglidning påverkar, om till exempel immunfärgningar påvisar minimala och kanske betydelselösa metastaser. Japanerna anser att mikrometastaser under 0,2 mm i storlek ska räknas vid stadiindelningen om de ”är lätta att identifiera”, så att extremfallen av enstaka mycket små cellhopar som grund för förhöjt stadium bör vara avförda.

TNM-klassifikationen beskriver samma storleksgräns vid upptäckt utan immunfärgningar men nämner också ett annat kriterium, under 200 tumörceller

DEN NYA STADIEINDELNINGEN

STADIUM VID M0	T1	T2	T3	T4a	T4b
N0	IA	IB	IIA	IIB	IIIB
N1	IB	IIA	IIB	IIIA	IIIB
N2	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
N3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IIIC

Varje enskilt stadium går som ett diagonalt band nedifrån och upp i rutmönstret av T-kolumner och N-rader. Två undantag har markerats med fetstil: 1. Vid N0 höjer en ökning från T4a till T4b stadiet med två steg. 2. Däremot ändrar samma T-ökning vid N3 inte stadiet, som där fortsätter vara IIIC.

Nytt läkemedel för *intravenös* järnbehandling.

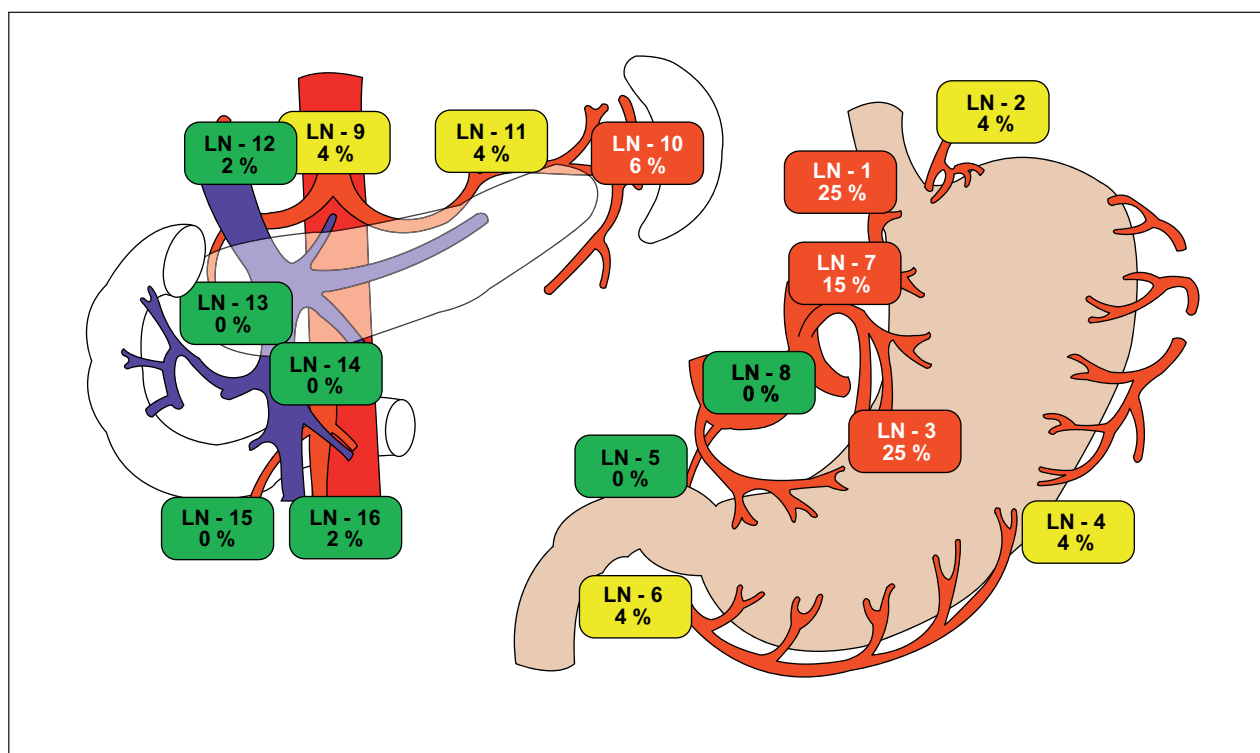
Ferinject® (järnkarboxymaltos) är ett nytt intravenöst järn för behandling av järnbrist och järnbristanemi. Med Ferinject återställer du snabbt och enkelt Hb och fyller på järndepåerna. Det kan ges som infusion i engångsdos upp till 1000 mg eller som i.v. injektion upp till 200 mg. En infusion av 1000 mg tar bara 15 minuter och det behövs ingen testdos.



Gardera med kryss för S-Ferritin vid minsta misstanke om järnbristanemi.
Läs mer på www.ferinject.nu.



**FYLLER JÄRNDPÅERNA
PÅ NYTT ENKELT SÄTT.**



Exempel på hur en förenkling av Maruyamas program preoperativt visar risken för körtelmetastaser i de olika körtelstationerna.

i ett och samma snitt. Den första kategorin ska kallas exempelvis pN1(mi), de senare så kallade isolerade tumörcellerna blir om de inte syns med rutinfärgningar pN0(i+). Slutligen kan molekylär tumördiagnostik leda till pN0(mol+).

MJÄLTNÄRA TUMÖRER

Borttagande av mjälten för att få med lymfkörtelmetastaser i mjälthilus vid högt sittande non-early magcancer diskuteras. Enligt japansk tradition, som jag följt, gör man det tillägget. En japansk studie randomiserade cT2-4-tumörer med cN0-2 som inte satt vid curvatura major mellan mjältingrepp och kvarlämnande av mjälten men är ännu inte analyserad. Den ska i sinom tid råda oss hur vi ska göra i den situationen; vid mjältnära tumörer bör man förstås ta bort mjälten.

Också andra rutiner i den japanska strategin, till exempel bursektomin som avlägsnar peritoneum från mesokolon och framsidan av pankreas, är nu föremål för kontrollerade studier där preliminära data talar för att detaljen är av värde.

Internationellt gäller som alltid, också vid föga avancerade tumörer, en noggrann lymfkörteldissektion som vida

överstiger det tillåtna i onkologernas förslag till svenskt vårdprogram och strategins vikt styrks allt mer. Japanernas tidigare fynd av att solitära körtelmetastaser inte sällan sitter utanför de magsäcksnära körtlarna bekräftades nu från Kina, och vid större och/eller lågt differentierad cancer begränsad till slemhinnan fanns i 8 procent körtelmetastaser, ibland ut till de perifera så kallade D2-körtlarna.

Belgarna presenterade sina nationella riktlinjer som ansluter sig till de internationella kirurgiska huvudströmningarna: fokus på "Japanese-in-type" körteldissektion med kritik mot de västerländska studierna av neoadjuvant eller adjuvant kemo/radiokemoterapi. I linje med detta bekräftade en italiensk grupp med hjälp av historiska kontroller Macdonalds fynd att hans postoperativa radiokemoterapi inte förbättrade femårsöverlevnaden om utvidgad D2-körteldissektion hade gjorts.

Även om radiokemoterapi är överksam skulle man ju kunna tro att man i den senare, adjuvant behandlade italienska gruppen kunde se bättre resultat på grund av en kirurgisk upplärningseffekt men så var inte heller fallet, och Macdonalds kurvor visade snarast sämre resul-

tat efter tilläggsbehandling vid D2-ingreppen.

CANCER VID ÖVRE MAGMUNNEN

Siewert beskrev sin klassifikation av cancer i övergången matstrupe – magsäck där man av praktiska skäl använder en endoskopisk definition av övergången: slutet på de långsgående slemhinneveckan i ventrikeln. En amerikansk definition grundas i stället på slemhinnans histologi och förlägger gränsen ett par centimeter lägre, vilket ger fler fall av matstrupscancer. Detta försvårar förstås jämförelser.

Tyvärr sammanförs ibland magsäcks- och matstrupscancer för att öka patientantalet i studier och därigenom lättare få signifikanta resultat, men Siewert påpekade hur epidemiologi och klinik skiljer sig starkt åt mellan å ena sidan hans grupp I, distal matstrupscancer som har färre körtelmetastaser och bättre prognos, och å andra sidan äkta kardiaccancer och högt sittande magcancer.

Här måste bevisbördan ligga på dem som drar slutsatser om magcancer från blandade patientmaterial: den så kallade MAGIC-studien i Storbritannien av perioperativ kemoterapi visade till exempel signifikant effekt i totalmaterialet av "oe-



Förläng nyttan av endokrin terapi

Faslodex –

- endokrin verkningsmekanism – det första rena antiöstrogenet¹
- för patienter som progredierar på endokrin behandling
- injektion en gång per månad garanterar god compliance

Faslodex är ett rent antiöstrogen som nedreglerar östrogenreceptorn. Faslodex har god effekt när tamoxifen inte längre är verksamt. Kvinnan erbjuds en behandling som tolereras väl². Faslodex kan således förlänga nyttan av endokrin behandling vid avancerad bröstcancer.

Flera goda skäl att använda Faslodex

- Kvinnor som progredierar på tamoxifen ges möjlighet att få en effektiv endokrin behandling².
- Kvinnor som tidigare behandlats med endokrin behandling ges ytterligare en möjlighet till respons.
- Vid tumörer som är känsliga för låga nivåer av östrogen
 - Faslodex har ingen östrogenagonistisk effekt.

FASLODEX[®]
fulvestrant

– förläng nyttan av endokrin terapi

Referens: 1. Jordan V C et al. The Breast 2003;12:432-41. 2. Robertson J et al. Cancer 2003;98:229-38. **Faslodex[®] Rx (EF) (fulvestrant) SPC 2006-10-20.** Antiöstrogen, ATC-kod L02BA03. 250mg/5 ml injektionsvätska, lösning. **Indikation:** Behandling av postmenopausala kvinnor med östrogenreceptorpositiv lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer vid återfall under eller efter adjuvant antiöstrogenbehandling eller vid sjukdomsprogression under behandling med antiöstrogen. **Försiktighet** bör iakttas vid användning till patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion och till patienter med svårt nedsatt njurfunktion, samt till patienter med känd blödningsrubbnings eller trombocytopeni eller patienter som använder antikoagulantia (p g a administreringsättet). **Kontraindicerat** vid svår leverfunktionsnedsättning.

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

AstraZeneca Sverige AB. Terapiområde onkologi. 151 85 Södertälje. Telefon 08-553 260 00

sofagogastrisk cancer” men inte vid distal ventrikelcancer.

PET-DIAGNOSTIK

Många bidrag rörde FDG-PET-CT. I de två största studierna av preoperativ stadiindelning tillförde metoden inget utöver konventionell datortomografi, även om en mindre studie ansåg sig i flera fall ha uteslutit en datortomografiskt misstänkt metastasering och omvänt hittat en enstaka fjärrmetastasering som datortomografin missat.

Åsikterna gick isär angående värdering av tumorsvar under induktionsbehandling före operation, där man ju riskerar att tumören växer och blir inoperabel om den inte är cytostatikakänslig. En tysk grupp fann inget samband mellan minskningen av FDG-upptag och tumorregress eller överlevnad, vilket motsades av två mycket små italienska studier. Tidpunkten för mätning och kriterier för upptagsminskning varierar mellan olika institutioner och detta försvårar slutsatser. För postoperativa recidiv rapporterades ett positivt respektive negativt prediktivt värde för PET-DT på 37 respektive 75 procent, men enbart datortomografi var både känsligare och mer specifik.

NÅGRA STRÖPLOCK

Epidemiologin diskuterade bland annat den välkända observationen att personer som flyttat från högriskländer för magcancer minskar sin risk för sjukdomen. Nytt för mig var att riskminskningen inte slår igenom vid flytt till Irland, är ganska låg i Skandinavien men större i Tyskland. Någon förklaring kunde den tidigare i Sverige verksamme finländaren Hakulinen inte ge.

Magcancerkongresserna är numera ganska stora och en mindre europeisk excellensgrupp har därför bildats för att ge bättre diskussionsmöjligheter. Ändå blev diskussionen vid kongressen ibland ganska pregnant och ett par ”one-liners” från auditoriet lämnade föredragshållarna svarslösa.



Altarskåp i trä av 1400-tals mästaren Wit Stwosz i St. Marykyrkan i Krakow.

Den i Sverige aktuella CRITICS-studien presenterades på nytt och förre WHO-centrumchefen Sano från Tokyo kritiserade det taktiska felet att randomiseringen mellan postoperativ radioke-moterapi och kemoterapi görs före operationen. Huvudmannen tvingades medge att detta kan göra studiens resultat diskutabla.

En annan sak är de strategiska felen att studien riskerar jämföra överksamt med överksamt, eftersom de studier som CRITICS bygger på misslyckades att påvisa en effekt av tilläggsbehandlingar vid god kirurgi eller vid distal magcancer. Därtill omfattar studien utan gott evidensstöd stadium IB, där man har ännu större anledning att betvivla att rutinmässig tilläggsbehandling är till nytta än i de högre stadierna.

Vid en presentation av de komplikationsbelastade peritonektomierna med cytostatikabehandling frågade en åhörare hur många dagar av de opererades

begränsade återstående livstid som de inte behövt kontakta en läkare. Också här blev föreläsaren svaret skyldig.

Mot bakgrund av en fallrapport under kongressen om över tjugooåttio månaders tumorremission med god livskvalitet under systemisk cytostatikabehandling av *karcinos* efter resektion av en T3N3-tumör får man vara försiktig vid tolkningen av korttidsresultat hos starkt sällade sjuka som genomgår kostsam – upp till över en halv miljon dollar nämndes från Uppsala – och komplikationsbemängd peritonektomi i fas II-studier.

MARUYAMA EN NESTOR

Till slut vill jag för en strategisk översikt citera Sverigevännen sedan ett kvartssekel Maruyama som högtidsföreläste sedan han vid kongressens öppnande i närvaro av en kardinal och flera ministrar kallats fram, hyllats och blivit hedersledamot av polska kirurgföreningen:

“Japanese style D2 gastric resection reduced dramatically the local recurrence and improved the survival rates (...) However, we had a new trend in the last 20 years; from ‘extended surgery for radicality’ toward ‘reasonable or individual surgery considering safety and QOL’ ”.

Hans registerarbete har ju lett vägen och ligger till grund för det som andra kallat Maruyamaindex och för nyttoindexetänkandet som kan styra körteldissektionerna. Ett exempel på hur en förenkling av hans program preoperativt visar risken för körtelmetastaser i de olika körtelstationerna visas i bilden härintill. Det är sådana data som ligger bakom strategiändringarna.

Han gav mig sina senaste tekniska beskrivningar och lovade att bistå med att författa riktlinjer för dem i Sverige som inte är tillfreds med de nuvarande D0-idéerna, och det blir kanske den viktigaste följden av kongressen för oss.

PETER GUNVÉN, DOCENT, ÖVERLÄKARE, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, PETER.GUNVEN@KAROLINSKA.SE



**EMEND ingår från och med
19 december 2008
i läkemedelsförmånerna**

**För patienter med högemetogen
cisplatinbaserad cytostatikabehandling eller
medelemetogen cytostatikabehandling**

EMEND[®]
(aprepitant, MSD)

Den Första och Enda Neurokinin-1 (NK1) Receptor Antagonisten

Förebygger akut och fördröjt cytostatikainducerat illamående och kräkningar
EMEND ges som en del av kombinationsterapi*
1 gång dagligen i 3 dagar

FÖRSKRIV EMEND DAG 1, CYKEL 1

*Inkluderande en kortikosteroid och en 5HT3-antagonist

EMEND (aprepitant) Antiemetikum efter kemoterapi – substans P-antagonist (Rx; F; SPC 2008-11-11) hård kapsel 80 mg, 125 mg, 80 mg + 125 mg. Indikationer: Profylax mot tidigt och sent illamående och kräkningar vid högemetogen cisplatinbaserad cytostatikabehandling vid cancer hos vuxna. Profylax mot illamående och kräkningar i samband med måttligt emetogen cytostatikabehandling vid cancer hos vuxna. EMEND ges som en del av kombinationsterapi. Kontraindikationer: Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot ingående hjälpämnen. EMEND skall ej administreras samtidigt med pimoizid, terfenadin, astemizol eller cisaprid. Aprepitants hämning av cytokrom P450 isoenzym 3A4 (CYP 3A4) kan resultera i förhöjda plasmakoncentrationer av dessa läkemedel, vilket eventuellt kan orsaka livshotande reaktioner. Graviditet och Amning: (B:2 och IVa) EMEND skall användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt. De potentiella effekterna på reproduktion av förändringar av neurokininregleringen är okänd. Det är ej känt om aprepitant utsöndras i modersmjölken hos människor. Amning rekommenderas därför inte under behandling med EMEND. Vid förskrivning och för aktuell information om villkor i förmånssystemet, förpackningar och priser se www.fass.se.

EMEND är ett registrerat varumärke av Merck & Co., Inc. Whitehouse station, NJ, USA. MSD, Box 7125, 192 07 SOLLENTUNA.



Den kliniska forskningen



UTREDNING FÖRESLÅR UNIVERSITETS- MEDICINSKA CENTRUM

Regeringens utredare Olle Stendahl föreslår en omstrukturering av universitetssjukhusen och att de ombildas till universitetsmedicinska centrum. Övriga områden utredningen lämnar förslag inom är rekrytering, finansiering och infrastruktur. Läkemedelsindustriföreningen, (LIF) ser potentialen i utredningen, men tycker att det är olyckligt att industrin saknas i förslagen. LIF:s forskningsdirektör **Karin Eriksson** presenterar utredningen.

Den kliniska forskningen har sedan flera år minskat i Sverige och förlorat i kvalitet jämfört med andra länder. Orsakerna anses bland annat vara brist på forskartid och duktiga forskare, liksom att forskning har lågt meritvärde. Läkemedelsföretagen har haft allt svårare att få till samarbeten kring kliniska prövningar på grund av bristande resurser och tid i sjukvården.

Den förra regeringen tog tillsammans med aktörer inom läkemedelsbranschen 2006 fram ett branschprogram (*Läkemedel, bioteknik och medicinteknik – en del av Innovativa Sverige*) där en av åtgärderna

var att tillsätta en utredning om den kliniska forskningen.

Den nuvarande regeringen gav våren 2007 professor Olle Stendahl uppdraget att utreda den kliniska forskningen. Till sin hjälp har han haft en expertgrupp med representanter från sjukvården, akademien och näringslivet. Ett delbetänkande *Världsklass! Åtgärdsplan för den kliniska forskningen* (SOU 2008:7) avlämnades i februari 2008 och i maj i år överlämnades slutbetänkandet *Klinisk forskning – Ett lyft för sjukvården* (SOU 2009:43).

FÖRSLAGEN OCH DESS INNEBÖRD

Enligt utredaren har svensk klinisk forskning trots allt tydliga konkurrensfördelar gentemot andra länder, som hög andel forskarutbildade, ett hälsodataregister och en offentligt ägd sjukvård. Detta medför att vi har de bästa förutsättningarna för att utveckla den bästa hälso- och sjukvården och en framgångsrik svensk industri, enligt Stendahl.

De fyra huvudförslagen i slutbetänkandet handlar om rekryteringsåtgärder, omstrukturering av universitetssjukhusen, nyttiggörande av forskningsresultaten och satsningar på infrastruktur.

Från utredning till verklighet

Regeringen tillsätter en statlig utredning när en fråga kräver en särskilt grundlig genomgång. Utgångspunkten för arbetet anges i ett så kallat kommittédirektiv, som bland annat pekar ut vilka problem som ska lösas och när utredningen ska vara färdig.

Utredningen presenterar sedan sina förslag till regeringen i form av ett skriftligt slutbetänkande. Betänkandet publiceras i serien Statens offentliga utredningar, SOU. Innan regeringen tar ställning till ett utredningsförslag skickas det på remiss till berörda myndigheter, organisationer och kommuner, för att de ska få säga sin mening.

Regeringen vill veta vad de som berörs tycker och vilket stöd förslaget har. Om en stor del av remissinstanserna är negativa kan beslutet bli att inte gå vidare i frågan, eller att försöka finna andra lösningar än dem utredningen föreslår.

Remissvar

När remissvaren har kommit in till ansvarigt departementet går tjänstemännen igenom dem och diskuterar dem med ansvarig minister. Därefter skrivs ett utkast till en proposition, det vill säga regeringens förslag till riksdagen. Texten skickas också på så kallad delning till andra berörda departement inom regeringskansliet så att de kan lämna synpunkter.

Lagradsremiss

I det fall utkastet innehåller förslag till lagändringar skickas vanligtvis lagförslaget till Lagrådet på en så kallad lagrådsremiss. Lagrådet kontrollerar att det nya lagförslaget inte kolliderar med eller strider mot grundlagen eller någon annan lag, hur det förhåller sig till kraven på rättssäkerhet med mera.

Proposition

Efter lagrådets granskning tas en slutlig version av propositionstexten fram av det ansvariga departementet. Regeringen fattar beslut vid regeringssammanträdet och överlämnar propositionen till riksdagen för att den ska kunna ta ställning till innehållet i förslaget.

Propositionen och eventuella motioner, som är riksdagsledamöternas motförslag, granskas först av det utskott i riksdagen som har ansvar för frågan. Utskottet ger sin syn på förslagen i propositionen i form av ett utskottsbetänkande eller yttrande till riksdagen. Först därefter fattar riksdagen det slutgiltiga beslutet.

Källa: www.regeringen.se

- På rekryteringsområdet föreslår Stendahl att forskningsperspektivet ska bli tydligare i grundutbildningen för läkare och annan vårdpersonal, att forskarutbildningen på ett påtagligare sätt ska integreras med olika specialistutbildningar och att satsningar görs på kombinationstjänster där både forskning och kliniskt arbete ingår. Ansvaret för att ge forskningen en plats i vården behöver bli tydligare och ett steg i den riktningen är att forskningserfarenhet ska ses som ett krav vid rekrytering av chefer vid universitetssjukhusen.

- Forskningen i sjukvården bör vidare integreras på universitetssjukhusen och dessa bör ombildas till Universitetsmedicinska centrum (UMC) med stat och landsting i en gemensam ledning för sjukvård, forskning och utbildning. Enligt utredaren ska UMC få ett starkare mandat när det gäller att sprida kunskap om nya forskningsresultat och implementering av nya behandlingar till regionsjukhus och primärvård och även få en ansvarsroll när det gäller den kli-

niska forskningen som sker i primärvården. Utredaren förespråkar att UMC bör upprättas i bolagsform.

- Beträffande nyttiggörande av forskningsresultaten är Stendahls första förslag att inrätta en nationell fond för finansiering av oberoende klinisk behandlingsforskning, med en årlig finansiering på 500 miljoner kronor, där hälften av finansieringen kommer från staten och resten från offentliga forskningsfinansiärer.

Fonden ska skapas i samverkan mellan alla aktörer inom den kliniska forskningen, det vill säga myndigheterna, sjukvårdshuvudmännen, universiteten, forskningsstiftelserna och industrin. Enligt förslaget ska fonden också vara en plattform där de olika aktörerna kan mötas. En Kommitté för klinisk behandlingsforskning bör inrättas vid Vetenskapsrådet, föreslår utredningen.

Ett annat förslag för att dra bättre nytta av forskningen är att skapa en nationell samarbetsgrupp för akademisk medicinsk behandlingsforskning (SAMS). Organisationen är tänkt att for-

mellt vara landstingsbaserad med en styrelse av akademiska forskare från de olika universitetssjukhusen. SAMS ska utgöra ett centrum för nätverk av sjukvårdskliniker, kliniska forskare, kliniska forskningscenter och universitet. Professor Lars Wallentin vid Uppsala kliniska forskningscentrum (UCR) har påbörjat ett arbete med inrättande av SAMS inom ramen för Delegationen för samverkan inom den kliniska forskningens uppdrag.

- Det fjärde huvudförslaget är satsningar på infrastruktur. Stendahl skriver att det samarbete som finns i de kliniska forskningscenter som inrättats inte utnyttjas till fullo på grund av att det saknas motivation från ledningen, avsatt tid, meritvärde och ekonomiska incitament. Det är utredarens uppfattning att dessa kliniska forskningscenter utgör en god grund för en verksamhet som kan förväntas gagna både oberoende och industrisponsrade kliniska behandlingsstudier liksom kvalitetsutveckling inom vården. Hans förslag är att det bör satsas

100 miljoner kronor årligen på biobanker, teknikplattformar och translationell forskning vilket skulle leda till snabbare kunskapsöverföring.

INDUSTRINS KOMMENTARER

LIF tycker att utredningens förslag på åtgärder är bra och att de har potential att förbättra förutsättningarna för den kliniska forskningen i Sverige, men att industrin som aktör tyvärr inte finns med i den utsträckning vi hade önskat. Den globala läkemedelsindustrins problem beskrivs i betänkandet men saknas i förslagen, med undantag för som finansier, vilket är olyckligt.

Klinisk forskning ger inte bara ett lyft för sjukvården utan även för näringslivet och inte minst patienterna. Genom goda möjligheter till nära samverkan mellan akademi, myndigheter, näringsliv och hälso- och sjukvården ökar konkurrensfördelarna med att satsa på och för-

lägga forskning och läkemedelsutvärdering till Sverige både för svenska och internationella företag, vilket skulle gagna både den enskilde patienten och samhället.

LIF skriver bland annat:

- *Klinisk forskning är enligt LIF:s uppfattning ett fundament för att Sverige ska ha en sjukvård av högsta internationella klass. För att nå dit krävs det att forskningsframstegen utan onödig fördröjning omsätts och utvärderas i klinisk praxis.*

- *Uppföljningsstudier kan bli en motor i hela den svenska kliniska forskningen. Inrätta en organisation som har mandat och ett samordningsansvar för leverans av kliniska data till intresserade parter.*

- *Skapa system som synliggör och mäter klinisk forskning vilket inte bara skulle öka meritvärdet och belöna den enskilde forskaren utan även stimulera ett kvalitetsdrivet för-*

bättringsarbete inom hälso- och sjukvården.

- *Inrätta Universitetsmedicinska centrum (UMC) snarast.*

LIF:s medlemmar investerade 2008 mer än fem miljarder kronor i klinisk forskning i Sverige och 2 500 personer arbetar specifikt med klinisk forskning inom läkemedelsföretagen.

I september skulle remissvaren på slutbetänkandet vara inskickade till utbildningsdepartementet och därefter ska en proposition skrivas. Det finns inga tidsförslag för åtgärderna utan de bör förverkligas så snart som möjligt enligt slutbetänkandet. Förutom att finansieringen måste lösas måste någon ta ansvar för att åtgärderna verkligen blir av, eftersom utredningen inte innehåller några lagförslag. Men man får väl lita på det gamla ordspråket: Den som väntar på något gott väntar aldrig för länge...

KARIN ERIKSSON, FORSKNINGSDIREKTÖR, LÄKEMEDELSINDUSTRIFÖRENINGEN



ERBITUX®
CETUXIMAB

Blocks EGFR – opens new options



Prolonged survival for patients with recurrent and/or metastatic SCCN

Erbitux + platinum-based chemotherapy increases overall survival compared with chemotherapy alone.¹

Merck Serono Oncology | Combination is key™

ERBITUX® (cetuximab) (L01XC06) Rx, EF är en monoklonal antikropp mot EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor). Produktresumé uppdaterad juli 2009.

Indikation: Erbitux är indicerat för behandling av patienter med epidermal tillväxtfaktor (EGFR)-uttryckande, KRAS vildtyp metastaserande kolorektalcancer i kombination med kemoterapi, som monoterapi till patienter som inte svarat på oxaliplatin- och irinotekanbaserad terapi och som är intoleranta mot irinotekan. Erbitux är indicerat för behandling av patienter med skivepitelcancer i huvud och hals i kombination med strålbehandling för lokalt avancerad sjukdom, i kombination med platinabaserad kemoterapi för recidiverande och/eller metastaserande sjukdom.

Beredningsform och förpackningar: Erbitux 5 mg/ml infusionsvätska, lösning. En ml infusionsvätska, lösning innehåller 5 mg cetuximab. En injektionsflaska innehåller 20 ml (100 mg) eller 100 ml (500 mg) cetuximab. **Dosering:** Erbitux ges en gång per vecka vid alla indikationer. Den första dosen är 400 mg cetuximab per m² kroppsyta. Samtliga påföljande veckodoser är 250 mg/m².

Varningar och försiktighet: Före den första infusionen måste patienten premedicineras med ett antihistamin och en kortikosteroid. Denna premedicinering rekommenderas före alla påföljande infusioner. E. Merck AB, 195 87, Stockholm, Sverige, Telefon 08-562 445 00, www.merck.se, www.erbitux.com, www.tarmcancer.nu

För ytterligare information och aktuellt pris: www.fass.se

1) Jan B. Vermorken et al. N Engl J M 2008;359:1116 till 27





Cancerfondens prostataseminarium

HOPP FÖR PROSTATA PATIENTEN



Det känns mycket hoppfullt för männen. För även om antalet prostatacancerfall fördubblats sedan början av 90-talet händer det väldigt mycket både på kliniken och inom forskningen. Om fem år är prostatacancerforskningen lika mycket på banan som bröstcancer är i dag, anser till exempel professor Sten Nilsson, Radiumhemmet, Karolinska universitetssjukhuset, som var en av talarna vid Cancerfondens prostataseminarium i maj. Men det finns mycket att göra för att nå dit. Både vad gäller prevention, prediktion och behandling. Frilansjournalisten **Ami Bergöö** sammanfattar här seminariet.

Vad har hänt sedan 2005?

– Antalet prostatacancerfall har fördubblats sedan början av 90-talet. PSA-tester och en åldrande befolkning är två orsaker till detta, men 2005 såg vi ändå för första gången ett trendbrott då man märkte en sänkning av incidensen som sedan har fortsatt, säger Jan-Erik Damber, professor vid Sahlgrenska universitetssjukhuset i Göteborg. Ett problem är att antalet diagnoser varierar runt om i Sverige. I storstäderna diagnostiseras fler än ute i landet

För att jämföra ut skillnaderna i hur man diagnostiserar och behandlar prostatacancer utarbetade Socialstyrelsen nationella riktlinjer 2007. I dessa riktlinjer har man bland annat sänkt gränsen för PSA-värdet från fyra till tre mikrogram per liter och man slår fast att alla män har rätt att ta ett PSA-prov. Innan PSA-provet tas ska dock mannen ta del av en skriftlig information som beskriver för- och nackdelar med testet.

Sedan 2005 har det kommit en studie som visar effekten av kirurgi vid prostatacancer. Man kan konstatera att det är mer fördelaktigt att operera än att vänta och se. Även operationsmetoderna har förfinats och robotassisterad kirurgi börjar bli allt viktigare.

– Kirurgi och strålterapi är att betrakta som likvärdiga behandlingar vid avancerad prostatacancer, säger Jan-Erik Damber.

GULD ÖKAR TRÄFFSÄKERHETEN

Även på strålningsområdet har mycket hänt. Vid inre strålning kan man lättare se prostata genom förbättrad ultraljudsteknik, och vid yttre strålbehandling lägger man in guldskorn i prostata som kan ses på digitala bilder under strålbehandlingen. När läkarna väljer att göra en yttre strålning har man ökat antalet behandlingar och överlag strålar man i dag kraftigare när det gäller aggressiva cancertumörer.

2005 anordnade Cancerfonden för första gången ett seminarium om prostatacancer. I maj 2009 var det dags igen. Deltagarna kunde konstatera att mycket positivt har hänt på bara fyra år, både när det gäller diagnostik och behandling. Och även på forskningens område händer det mycket som går att glädja sig åt, vilket genomströade hela seminariet.

Med guldmarkörerna, som visar exakt var prostata befinner sig under strålningen, ökar träffsäkerheten. Därför kan man minska säkerhetsmarginalen runt prostata från 15 till sju millimeter och därigenom minska risken för biverkningar. Med ny strålteknik kan man också strålbehandla lymfan.

För patienter med ett PSA-värde upp till 70 har undersökningar visat att en kombination av hormoner och strålning ger ett bättre resultat än att bara ge hormoner.

– Tio år efter behandling får tre av fyra patienter som enbart är hormonbehandlade PSA-återfall men bara en av fyra när man kombinerar hormoner och strålning, säger Anders Widmark, professor vid Norrlands universitetssjukhus i Umeå.

Även dödsfallen minskar med en kombinationsbehandling, från fyra av tio med enbart hormonbehandling till tre av tio när patienterna får både hormoner och strålning.

– Kombinationen strålning och hormoner är bra vid större tumörer och man bör lägga till strålning till dem som inte är opererade, säger Anders Widmark.

Nya studier visar också att om man inte får bort all tumörvävnad med operation förbättras överlevnaden om dessa patienter också får strålbehandling mot det opererade området. Sten Nilsson, professor vid Radiumhemmet på Karolinska universitetssjukhuset i Solna, räknar upp tre stora förbättringar sedan 2005:

– För det första har cytostatika visat sig vara effektivt både när det gäller att bromsa sjukdomen, förlänga överlevnaden och att ge större livskvalitet hos dem som har en spridd sjukdom, och inom det här området sker en stor utveckling.

– För det andra har man utvecklat målsökande strålning med radium-223 för de patienter som har utvecklat metastaser i skelettet. Detta har också en sjukdomsbromsande effekt och ger en förlängd överlevnad.

– Till sist ser vi en ljusglimt på vaccinationsfronten när det gäller att kunna utnyttja det egna immunsystemet för att bromsa prostatacancer och förlänga överlevnaden hos patienter där hormoner inte fungerar tillfredsställande.

– De två sistnämnda metoderna har ännu inte inregistrerats för rutinbruk utan utnyttjas fortfarande inom ramen för kliniska studier, säger Sten Nilsson.

NATIONELL CANCERSTRATEGI

Fram till 2030 kommer antalet cancerpatienter, framförallt män, att fördubblas. För att kunna ta hand om alla dessa patienter måste det till en nationell cancerstrategi och 2007 inledde man en utredning som presenterades i februari 2009.

– Det finns en outnyttjad potential när det gäller prevention, det vill säga att minska antalet människor som får cancer. Rökning och uv-strålning är två av orsakerna som vi kan jobba med, säger Bo Lindblom, medicinalråd på Socialstyrelsen, som har deltagit i utredningen.

I dag innebär det kommunala självstyret att värden kan se olika ut i landet, men i framtiden, föreslår utredningen, ska beslut om screening och vaccinationer ske genom en nationell samordning. Bättre logistik behövs också. Varje cancerpatient ska ha en fast kontaktperson och en begriplig individuell vårdplan. Det krävs bättre koordination inom vården för att minska köer och kostnader.

– Denna strategi gäller cancer men problematiken är generell för många sjukdomar. Cancervården kan gå i bräsch för en mer patientfokuserad sjukvård, säger Bo Lindblom. En annan strategi är att öka integrationen mellan forskning och vård och ett förslag är att låta ett antal större regionala cancercenter som ansvarar för cancervård, utbild-

ning och forskning växa fram i anslutning till universitetssjukhusen.

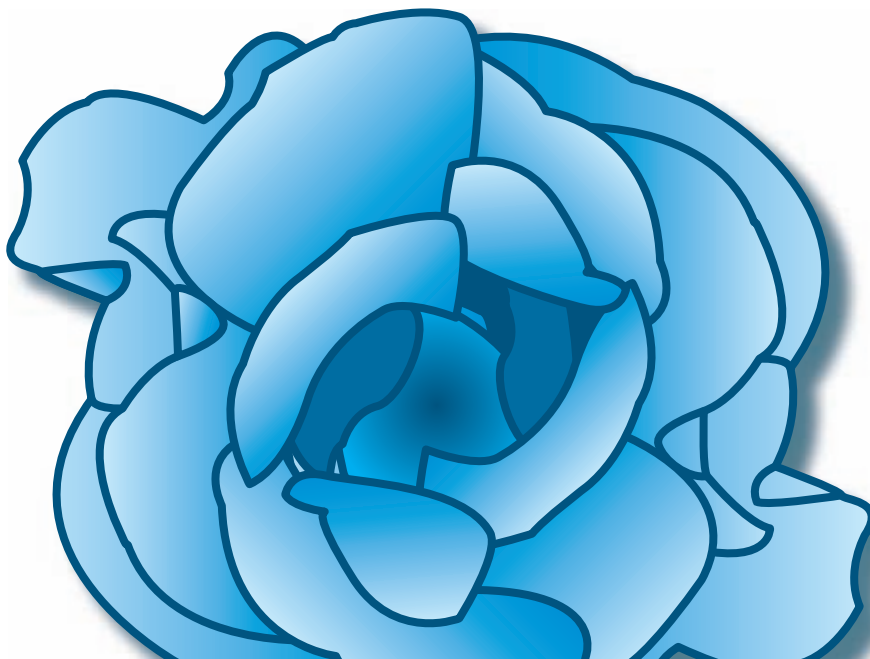
SCREENINGEN ELLER INTE

– Ska vi screena för prostatacancer och riskera göra patienter av friska individer? Den frågan ställde Jonas Hugosson, professor vid Sahlgrenska universitetssjukhuset i Göteborg, när han presenterade den nyligen publicerade studien om PSA-testning.

Studien som bedrivs vid åtta olika europeiska center, där även Sverige deltagit, visar att dödligheten minskar när man screenar med PSA. 2 500 män dör varje år av prostatacancer. Det är fem gånger fler än i trafiken. Fem till sex procent av alla män som dör gör det just av prostatacancer, de flesta i relativt hög ålder men prostatacancer är en av de vanligaste dödsorsakerna i cancer från 50 års ålder.

– Vi har behandlingar som är effektiva, men många kommer för sent. Vi måste hitta tumören väldigt tidigt, det är en förutsättning för att behandlingen ska vara botande, säger Jonas Hugosson.

Men studien visar också att screeningen inte sker utan konsekvenser. Det som talar emot screening är risken för att man överdiagnostiserar. Med stigande ålder får väldigt många män små tumörer i prostatan, cirka 20 procent av alla män kan ha den här typen av tumörer när de är 70 år. Screenar man så kommer 15–20 procent att få diagnosen prostatacancer. Prostatacancer är en cancersjukdom som ofta utvecklas långsamt. Ledtiden, det vill säga den tid det tar



från att man har hittat en tumör i prostatan genom ett PSA-prov till att tumören blir ett problem, är runt tio år. Att jämföra med bröstcancer där ledtiden är tre år.

– I genomsnitt lever man 15–20 år efter att en tumör har hittats med ett PSA-test och många hinner dö av något annat, säger Jonas Hugosson. I USA har man sedan 90-talet screenat 60–70 procent av männen och där har dödligheten minskat med 40 procent.

– Nu börjar man däremot att backa, man måste väga nyttan mot den skada en screening kan orsaka och det har man inte gjort i USA tidigare.

LÄGRE DÖDLIGHET MED SCREENING

I Europastudien om PSA-testning har 182 000 män deltagit. Hälften inbjöds till PSA-testning och den andra hälften har utgjort en kontrollgrupp. Efter nio år var dödligheten i prostatacancer hos männen som ingick i testgruppen 20 procent lägre. När man räknade lite noggrannare och tog bort de som inte dök upp vid testningen ökade siffran till 27 procent. Ännu högre blev den när man tog bort de i kontrollgruppen som hade genomgått en testning trots att de inte skulle, då blev siffran 32 procent.

– Effekten av PSA-testning när det gäller dödlighet är stor och kommer med tiden att bli ännu mer markant men man måste ta med i beräkningen att för att rädda ett liv inom nio år behöver 48 behandlas. Det är många år mellan diagnos och behandling till symptom och man investerar i en rätt avlägsen framtid samtidigt som biverkningarna kommer direkt, säger Jonas Hugosson och fortsätter:

– Min åsikt är att män själva måste få avgöra om de vill testas eller inte, ingen ska testas utan sitt godkännande men alla män ska också få vetskapen om möjligheter och sideeffekter av PSA-provet.

Vilka test finns för att förbättra diagnosmetoderna?

Det är få andra cancerformer där spannet är så stort mellan små ofarliga tumörer och svår cancersjukdom som när det gäller prostatacancer.

– Många prostatacancrar som upptäcks i dag är små och beskedliga. Det är ett svårt pedagogiskt problem att förklara för dessa män att det kan vara

bättre att inte behandla. Nästa patient kan däremot ha en svår dödlig och spridd cancersjukdom med stort lidande och vi måste ta fram metoder att skilja ut dessa olika patienter, säger Ola Bratt, överläkare vid enhet urologi vid Helsingborgs lasarett.

FLER OMRÅDEN BEHÖVER STUDERAS

För att avgöra hur allvarlig cancersjukdomen är bedömer man i dag cancercellens utseende, cancers utbredning och nivå samt förändringen av blodprovet. Ändå kan det vara svårt att veta vem som behöver behandling och vem som inte har behov av det.

– I dag vet vi att vi inte alltid måste fatta beslut om behandling direkt vid en diagnos. För en viss grupp män med lågrisktumörer är så kallad aktiv monitorering en bra metod, det vill säga att följa utvecklingen med några månaders mellanrum. Frågan är hur ofta man ska känna på prostatakörteln, ta PSA-test och ta prov från prostatan vid aktiv monitorering, säger Ola Bratt.

Mer kunskap behövs också om när det är läge att avbryta aktiv monitorering och i stället operera eller behandla på annat sätt.

– Vi vet också alldeles för lite om vad som händer med männens psykiska hälsa vid aktiv monitorering. Det finns alltså flera områden som vi måste studera vidare, säger Ola Bratt.

I laboratoriemiljö kan man göra en hel del för att hjälpa patienten och förbättra diagnosmetoderna. Prediktion är att förutspå hur sjukdomen kommer att utveckla sig med eller utan behandling. Många olika prediktionsmodeller har utvecklats de senaste åren och ett bra exempel är "nomogram" som finns tillgängligt på internet för både läkare och patienter. Där lägger man ihop alla fakta som man har, om ålder, tumörstadium, hur mycket tumörväxt man har sett i vävnadsproven och hur aggressiva tumörcellerna ser ut, PSA-koncentrationen i blodet och om undersökningar visat på metastaser eller inte.

– Det här är en bra modell men inte perfekt. Den ger ungefär ett 70-procentigt riktigt resultat, säger Anders Bjartell, professor vid Malmö universitetssjukhus.



ANTALET TUMÖRMARKÖRER ÖKAR

Genom olika biomarkörer kan man förbättra modellen. Den viktigaste biomarkören är PSA men nya biomarkörer behövs. Det finns till exempel olika sorters PSA och det pågår mycket forskning om detta. Forskning pågår även för att hitta test som kan avgöra om tumören är aggressiv eller inte.

– Man kan även analysera cellerna från urinprov men detta är bara i början av utvecklingen och det är dyrt än så länge. Vävnadsmarkörer är också ett sätt att undersöka tumörernas växtsätt och på detta område kommer vi att kunna göra mer framöver, säger Anders Bjartell.

Det allra senaste är att små bitar av DNA, RNA eller protein som är stabilt förpackade när de knoppas av från tumörceller kan återfinnas i blodet eller i urinen och man kan utveckla nya test för att mäta dessa som en ny typ av tumörmarkörer.

På röntgenfronten händer också en hel del. Ultraljud har visat sig inte vara särskilt bra när det gäller små tumörer, utan magnetröntgen kan i vissa fall vara ett bättre alternativ. Att använda skikt-röntgen och isotopröntgen är ytterligare metoder för att diagnostisera.

– Alla dessa metoder är än så länge dyra men det är en spännande utveckling, säger Anders Bjartell.

Hur tar vi hand om högriskpatienterna? De män som är svårt sjuka i prostatacancer ska prioriteras, men vilka är det då som är i riskzonen att drabbas hårt?

Professor Jan-Erik Damber svarar:

– Män som har en morfologiskt allvarlig form av tumör med högt Gleason och snabbt stigande PSA-värde, eller en tumör som har vuxit utanför prostatakapseln hör till denna grupp. Likaså män som har metastaser i bland annat skelettet. Det vi kan göra är att stråla, följa patienten vid långsam PSA-stegring och hormonbehandla så att tumören går in i en vilofas. När hormonbehandlingen sviktar, så kallad kastrationsresistent prostatacancer är behandlingen ganska begränsad. Det finns cellgift men resultatet av detta är också begränsat.

– Det har kommit nya läkemedel som nu testas och det pågår cirka 300 olika kliniska studier runt om i världen för att hitta ny hjälp till de patienter som drabbats av kastrationsresistent prostatacancer, så jag har goda förhoppningar att vi kommer att göra framsteg när det gäller de svårast sjuka patienterna, säger Jan-Erik Damber.

PSYKOLOGISKA KONSEKVENSER

Susanna Rosenqvist är läkare vid den Psykosociala mottagningen på Sophiahemmet i Stockholm. Hon möter dagligen cancerpatienter.

– De flesta patienter och familjer lär sig att hantera ett liv med biverkningar, symtom och hot om försämring, många kan till och med hitta en djupare mening och lust till sitt liv. Dock finns det en grupp på cirka 30 procent av patienterna med cancersjukdom som har svårt att lära sig detta och som har en hel del ångest och mindre bra strategier för att klara av sin sjukdom. Denna riskgrupp innehåller patienter med tidigare psykiska problem eller sparsamt nätverk eller patienter med multitrauma (man har kanske fått cancerdiagnosen samtidigt som man ligger i skilsmässa).

– Patienter som har en sjukdom som utvecklas snabbt eller som har smärtproblematik löper också större risk att få psykiska problem. Denna kategori patienter som är mer ömtålig och sårbar behöver mer stöd och uppmärksamhet för att orka igenom behandlingar och för dem är det extra viktigt med kontinuitet

och bra omhändertagande. Just kontinuitet med sin doktor är också det stöd som männen ofta efterfrågar.

– Sedan måste man hjälpa dem med att hitta hoppet och att få ett nytt förhållningssätt till sin manlighet när de kanske har drabbats av sexuella problem och inkontinens, säger Susanna Rosenqvist. Det är också viktigt att även träffa kvinnorna som lever tillsammans med de cancerdrabbade männen.

– Kvinnorna hamnar också ofta i en kris och kan till exempel ligga minst lika sömlösa på nätterna som sina män, påpekar Susanna Rosenqvist och fortsätter:

– Det är en knagglig resa för många patienter men jag tycker mig märka att cancer håller på att bli mindre stigmatiserat, särskilt bland de unga som inte förknippar ordet cancer med snabb död vilket kanske är den äldre generationens erfarenhet med sina egna föräldrar och släktingar.

FORSKNINGENS FRAMSTEG

Det händer verkligen mycket inom forskningen när det gäller prostatacancer och inom fem år tror professor Sten Nilsson att man är lika mycket på banan när det gäller prostatacancer som man i dag är det när det gäller bröstcancer. Prostatacancer är ett helt spektrum av tumör-

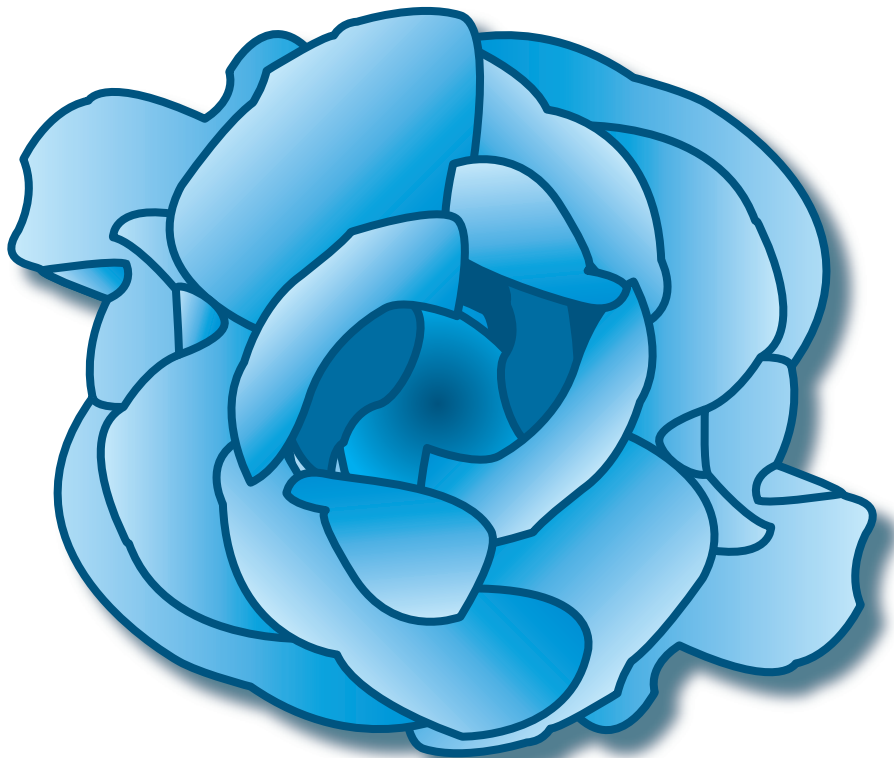
sjukdomar och det gör det hela forskningskrävande.

– Det som kommer att vara oerhört viktigt framöver är tumörkaraktärisering med hjälp av nya tekniker där man kan studera tumörens genuppsättning och proteinmönster, det vill säga på vilket sätt tumörcellen är uppbyggd. Detta är viktigt för att kunna använda rätt behandlingsmetod – rätt verktyg – vid rätt tillfälle, säger Sten Nilsson.

Man har nu börjat få fram intressanta data genom studier av olika individers genuppsättning. Det förefaller som om man utifrån DNA-test kan se vilka individer som har högre risk att utveckla prostatacancer. Detta är fortfarande forskning och betyder inte att PSA tjänat ut sin roll. Det sker också en rask utveckling inom området cirkulerande tumörceller. Med detta menas cancerceller som ibland kan upptäckas hos patienter med spridd, metastaserad, sjukdom.

– Genom att mäta mängderna av sådana celler i blodcirkulationen tror vi att vi på ett bättre sätt kan följa behandlingseffekten och att man kanske hos nydiagnostiserade patienter bättre kan välja kompletterande behandlingsmetoder till kirurgi och strålbehandling, säger Sten Nilsson.

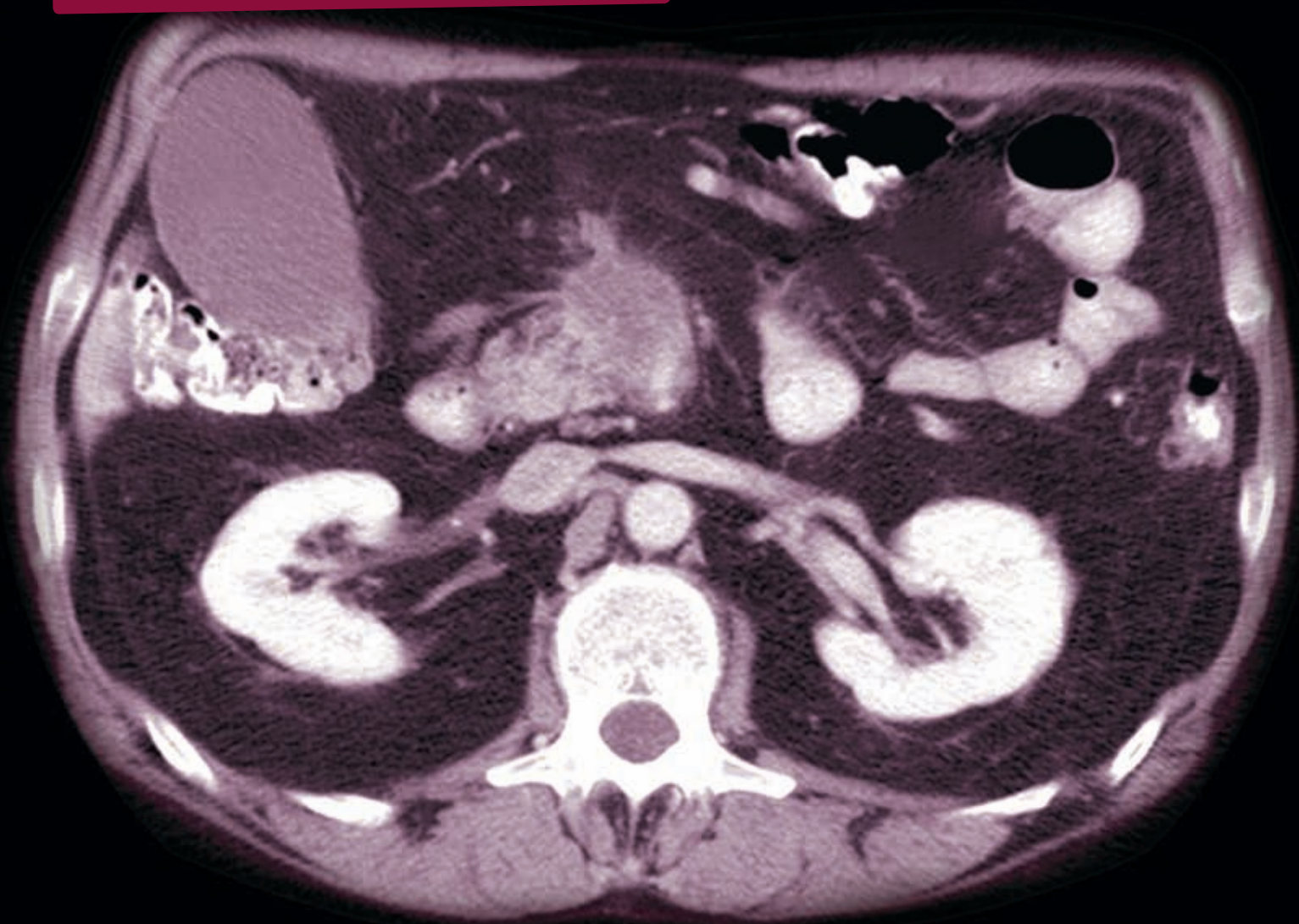
– I dag behandlar läkarna prostatacancer med likartade koncept. Framöver



Diagnos: **AVANCERAD PANKREASCANCER**

Ettårsöverlevnad med Tarceva plus gemcitabin: **23,8%**^{1,2}

Ettårsöverlevnad med enbart gemcitabin: **19,4%**^{1,2}



SVART PÅ VITT. DEN HÄR PATIENTEN KAN LEVA LÄNGRE MED TARCEVA.

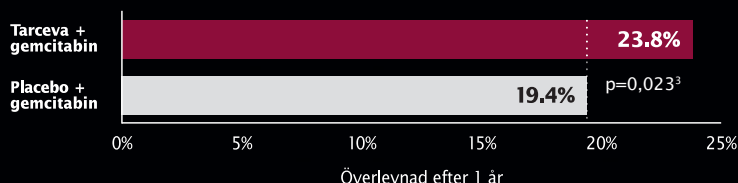
Tarceva är ett framsteg inom förstahandsbehandling av pankreascancer. Den patient som fått diagnosen avancerad pankreascancer kan leva längre med Tarceva.

Tarceva är det första läkemedlet som i kliniska studier visat en förbättrad överlevnad jämfört med enbart gemcitabin i den här patientgruppen.

Kliniska studier visade att ettårsöverlevnaden med Tarceva plus gemcitabin var 23,8 %, jämfört

med 19,4 % med placebo plus gemcitabin.^{1,2}

Förskriv Tarceva och ge patienter med diagnosen avancerad pankreascancer chansen att leva längre.



1. Tarceva® (Erlotinib) produktresumé, F. Hoffmann-La Roche Ltd. 2. Data on file, OSI Pharmaceuticals, Inc. 3. Malcolm Moore et al. JCO 25:1960-66 (2007).

Tarceva® (Erlotinib) EGFR-tyrosinkinashämmare L01XE03 (Rx, F).

Produktresumé uppdaterad 18 januari 2008. Indikationer: *Icke-småcellig lungcancer:* Tarceva är indicerat för behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer som har sviktat på minst en tidigare kemoterapibehandling. När Tarceva förskrivs bör hänsyn tas till faktorer som är förknippade med förlängd överlevnad. Någon överlevnadsfördel eller andra kliniskt relevanta effekter av behandlingen har inte påvisats hos patienter med EGFR-negativa tumörer. *Pankreascancer:* Tarceva i kombination med gemcitabin är indicerat för behandling av patienter med metastaserad pankreascancer. När Tarceva förskrivs bör hänsyn tas till faktorer som är förknippade med förlängd överlevnad. Beakta risken för dehydrering vid långvariga diarréer och kräkningar. Samtidig annan medicinering och fortsatt rökning kan påverka upptaget och metabolismen av Tarceva. Patienter som plötsligt utvecklar lungsymtom såsom andnöd, hosta och feber, ska behandling med Tarceva avbrytas under diagnostisk utredning. **För förpackningar och priser samt övrig information se www.fass.se. Roche AB, Tel 08-726 12 00.**

 **Tarceva®**
erlotinib

Roche AB: 08-726 12 00. För läkare med medicinska frågor: 020-76 24 32. www.tarceva.se

kommer man först att karaktärisera tumören och sedan skraddarsy behandlingen för varje enskild patient. Nya läkemedel tas också fram, man räknar med att det inregistreras tio nya cancerläkemedel per år den närmaste femårsperioden. Flera av dessa läkemedel kommer med all rimlighet att kunna utnyttjas vid prostatacancer.

Något som är intressant är hur levnadsförhållanden påverkar risken för att utveckla prostatacancer.

– Vi vet att i till exempel Japan och Kina är prostatacancer ovanligt men vi vet inte exakt varför. Sannolikt är levnadsmönster, kost- och miljöfaktorer viktiga. Det finns bra studier om detta och rimligen blir vi klokare när det gäller levnadsmiljöns och kostvanornas påverkan inom de närmaste tre åren, säger Sten Nilsson.

Även forskningen om hur vi handskas med livskvalitet och existentiella frågor när det gäller prostatacancer är på stark frammarsch, berättar Sten Nilsson.

– När det gäller kurativ behandling har vi i dag två metoder som har visat sig lika effektiva, nämligen kirurgi och strålbehandling. Speciellt strålbehandlingen står inför en rask utveckling med effektivare och skonsammare metoder. Strålbehandlingen baseras i dag på tredimensionell avbildning av tumören. Det som nu kommer i snabb takt är så kallad fyr- och femdimensionell behandling där man har kontroll på prostatans rörelsemönster under strålbehandlingen respektive tumörens strålkänslighet hos den enskilde individen, säger Sten Nilsson.

HINDER FÖR FORSKNINGEN

Många undrar nog varför det tar så lång tid från forskningsresultat till praktisk betydelse. Professor Bengt Westermark, ordförande i Cancerfondens forskningsnämnd, har ett lika kort som enkelt svar:

– Forskning tar tid. Det här med kunskapens relativitet och subjektivitet

kan också ställa till det, det som är kunskap för en människa är något helt annat för en annan. Men det finns hinder som är onödiga, enligt Bengt Westermark.

– Strukturella problem som till exempel geografiska avstånd mellan forskningen och klinikerna gör att det blir en gräns mellan experimentellt inriktade forskare och kliniska onkologer. Det finns också tjänstestrukturer som hindrar, antingen är du forskare eller också är du läkare, och forskningen ägs av staten medan sjukvården styrs av landsingen.

Bengt Westermark nämner också funktionella hinder, det lönar sig helt enkelt inte att forska. Man får sämre lön.

– Sedan ska vi inte gömma undan att det finns kulturella hinder i form av misstroende över revirgränser och även avundsjuka. Ekonomin är precis som ofta annars ytterligare ett hinder. Det finns glapp i finansieringen. Medan delar av forskningen har tillräckligt med pengar finns det för lite eller inga pengar alls när det gäller andra områden.

Vad är då lösningen?

Ja, Bengt Westermark har ett enkelt svar även på detta:

– Ta bort hindren! Inga av dessa hinder är oöverstigliga och jag är optimistisk. Sådana här problem uppmärksammas mer och mer och det kommer fler både nationella och internationella lösningar. Just nu pågår till exempel tre utredningar om hur dessa hinder ska kunna försvinna.

KOPPLA ETT GEMENSAMT GREPP

Maria Lander är urolog i Karlstad. Hon tycker att det känns väldigt hoppfullt för männen i Sverige.

– Jag är hoppfull, men det finns fortfarande mycket att göra. Vi har till exempel mycket att jobba med när det gäller patientens vardag, vi måste samordna oss bättre och samarbeta med patientför-

eningar så att organisationen kring patienten ska fungera bättre. Sedan måste läkare på vårdcentraler och inom företagshälsan som tar PSA-prov utbildas bättre. Många patienter får inte någon information om vad de olika PSA-värdena innebär.

– Den stora utmaningen för oss är att kunna koppla ett gemensamt grepp runt patienten, säger Sten Nilsson.

Evert Karlsson från prostatacancerförbundet poängterar också vikten av ett patientperspektiv:

– Fortfarande måste man på många vårdcentraler övertyga personalen om att få ta ett PSA-prov och att få diskutera sin situation.

Ibland förs åsikter fram att forskare inte har någon förankring i patienternas liv och vardag men det protesterar Bengt Westermark mot.

– Man kanske tror att forskare som håller på med bananflugor i laboratoriet inte bryr sig om patienten men det gör de.

Maria Lander tycker att fler patienter borde ingå i olika forskningsstudier och anser också läkare borde få mer utbildning i empatisk förmåga.

– Det finns inte kuratorer överallt och läkarna måste kunna möta dessa cancerpatienter och deras oro. Evert Karlsson och prostatacancerförbundet poängterar att förändringar och kunskap måste ut till primärvården. Maria Lander poängterar vikten av att det finns god ekonomi när det gäller cancervården.

– Ska vi kunna följa de nationella riktlinjerna måste det finnas ekonomi för det i hela landet.

Bengt Westermark håller med om att det är bra med riktlinjer så att vården blir jämlik i hela landet men säger också:

– Vissa mindre skillnader måste få finnas. Springer alla lika fort så sker det ingen utveckling. En måste springa fortare och leda.

AMI BERGÖÖ, FÖR CANCERFONDEN



MED EN RESORIBLETT FRÅN OLIDLIG SMÄRTA TILL EFFEKTIV SMÄRTLINDRING

SNABB ABSORPTION,¹
KORTVARIG EFFEKT²



NYHET FÖR GENOMBROTSSMÄRTA VID CANCER

Abstral
SUBLINGUAL FENTANYL RESORIBLETT

Löses upp på några sekunder³

NYHET! Nu också startförpackningar för de lägsta styrkorna

Abstral® Förkortad förskrivningsinformation

Produktbeskrivning: Abstral® (resoriblett, sublingual) 100 mikrogram fentanyl, 200 mikrogram fentanyl, 300 mikrogram fentanyl, 400 mikrogram fentanyl, 600 mikrogram fentanyl och 800 mikrogram fentanyl

N02AB03



Indikationer: Behandling av genombrottsmärtor hos patienter som redan behandlas med opioider som underhållsbehandling vid långvarig cancersmärtor.

Dosering: Abstral skall endast administreras till patienter som betraktas som toleranta mot den opioidbehandling de får mot sin ihållande cancersmärtor. Abstral sublinguala resoribletter skall administreras direkt under tungan och skall lösas upp helt och hållet utan att sväljas eller tuggas.

Initialt bör en Abstral-dos på 100 mikrogram användas, och därefter titreras upp efter behov med de olika tillgängliga dosstyrkorna. Patienterna skall övervakas noggrant tills en optimal dos erhålls, d.v.s. en dos som ger adekvat analgesi med acceptabla biverkningar för varje episod av genombrottsmärtor.

När optimal dos har fastställts, eventuellt omfattande mer än en tablett, skall patienten underhållsbehandlas med denna dos, dock begränsad till maximalt fyra doseringstillfällen med Abstral per dag.

Användning till äldre samt speciella patientgrupper: Dostitreringen måste ske med särskild omsorg vid behandling av äldre samt patienter med nedsatt njur- och leverfunktion.

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

Abstral är kontraindicerat till opioidnaiva patienter på grund av risken för livshotande andningsdepression. Uttalad andningsdepression eller grava obstruktiva lungsjukdomar.

Samtidig administrering av MAO-hämmare eller inom 14 dagar efter utsättande av MAO-hämmare.

Samtidig användning av blandade agonister/antagonister. Patienter under 18 år.

Varningar och försiktighet: Innan behandling med Abstral påbörjas är det viktigt att den behandling med långverkande opioid som patienten får för att kontrollera den ihållande smärtan har stabiliserats.

Efter upprepad administrering av opioider kan beroende utvecklas. Liksom med alla opioider finns det en risk för kliniskt signifikant andningsdepression associerad med användning av Abstral. Särskild försiktighet bör iaktas under dositering av Abstral hos patienter med kronisk obstruktiv lungsjukdom eller andra medicinska tillstånd som predisponerar för andningsdepression. Abstral skall endast administreras med yttersta försiktighet till patienter som kan vara särskilt utsatta för intrakraniella effekter av hyperkapni. Hos patienter med huvudskador kan det kliniska förloppet maskeras vid användning av opioider. Försiktighet bör iaktas vid behandling av patienter med bradyarytmi, hypovolemi hypotension, munsår eller mukositis.

Interaktioner: Fentanyl metaboliseras av CYP3A4. Läkemedel som hämmar CYP3A4-aktivitet, som makrolidantibiotika (t.ex. erytromycin), antimykotika av azoltyp (t.ex. ketokonazol, itraconazol) eller vissa proteashämmare (t.ex. ritonavir) kan öka biotillgängligheten för fentanyl genom att minska dess systemiska clearance, och därigenom potentiellt förstärka eller förlänga opioideffekterna. Det är även känt att grapefruktjuice hämmar CYP3A4. Fentanyl bör därför ges med försiktighet om det administreras samtidigt med

CYP3A4-hämmare. Samtidig användning av andra CNS-depressiva medel, såsom andra morfinderivat (analgetika och hostdämpande), narkosmedel, skelettmuskelrelaxerande medel, sederande antidepressiva, sederande H1-antihistaminer, barbiturater, anxiolytika (d.v.s. bensodiazepiner), hypnotika, antipsykotika, klonidin och närbesläktade substanser kan framkalla en ökning av de CNS-deprimerande effekterna. Andningsdepression, hypotension och djup sedering kan uppträda.

Alkohol potentierar den sederande effekten hos morfinbaserade analgetika; därför rekommenderas ej samtidig administrering av alkoholhaltiga drycker eller läkemedel och Abstral.

Graviditet: Säkerheten hos fentanyl vid användning under graviditet har ej fastställts. Fentanyl skall endast användas under graviditet i de fall det är absolut nödvändigt.

Fentanyl bör ej användas under värkarbete och förlossning (inklusive kejsarsnitt), eftersom fentanyl passerar över placentan och kan orsaka andningsdepression hos fostret eller det nyfödda barnet.

Amning: Fentanyl utsöndras i bröstmjölk och bör endast användas till ammande kvinnor om nyttan tydligt uppväger de potentiella riskerna för både moder och barn.

Trafik: Fentanyl kan nedsätta den mentala eller fysiska förmågan att utföra potentiellt farliga uppgifter som att framföra fordon eller använda maskiner. Patienter bör avrådas från att framföra fordon eller använda maskiner om de drabbas av yrsel eller dåsigthet eller upplever dubbelseende eller dimsyn medan de tar Abstral.

Biverkningar: De biverkningar som är typiska för opioider kan förväntas med Abstral. De allvarligaste biverkningarna är andningsdepression, hypotension och chock. Övriga mycket vanliga rapporterade biverkningar innefattar: illamående, kräkningar, förstoppning, huvudvärk, somnolens/trötthet och yrsel. Se SPC-text för detaljer om dessa och andra biverkningar.

Förpackningar

Resoriblett, sublingual 100 mikrogram, 10 st och 30 st i blister
Resoriblett, sublingual 200 mikrogram, 10 st och 30 st i blister
Resoriblett, sublingual 300 mikrogram, 30 st i blister
Resoriblett, sublingual 400 mikrogram, 30 st i blister
Resoriblett, sublingual 600 mikrogram, 30 st i blister
Resoriblett, sublingual 800 mikrogram, 30 st i blister

För ytterligare information se: www.fass.se

Referenser

1. Data on file – Study SuF-002.
2. Lennernäs B et al. Br J Clin Pharmacol 2005; **59**(2): 249-253.
3. Bredenberg S et al. Eur J Pharm Sci 2003; **20**: 327-334.

Datum för sammanställning: Maj 2009

NYHET

Resoribletter i styrkorna 100 och 200 mikrogram tillhandahålls nu också i förpackning om 10 st i blister vilket underlättar upptitreringen.

ProStrakan AB
Geijersgatan 2, 216 18 Malmö
Tel: 040-15 45 70

ProStrakan
www.prostrakan.se

KONFERENS I FRONTLINJEN

State of the Science för vårdforskare

”Varje individ gör sin cancerresa”, sade professor Annette Street från Australien vid den första State of the Science-konferensen för vårdforskare i Sverige någonsin. Utmaningen för forskarna är att hitta mönster i de individuella sätten att tackla upplevelsen av cancer, menade hon. Konferensen arrangerades av Nationella nätverket för vårdforskare inom cancervård och avsikten var att skapa ett State of the Science-dokument för att öka möjligheter till samverkan mellan de forskningsmiljöer som finns. **Maria Browall, Lena Persson och Lena-Marie Peterson** från nätverket refererar konferensen.

Den 19 augusti 2009 inbjöd Nationella nätverket för vårdforskare inom cancervård sina medlemmar och andra intresserade till en första State of the Science-konferens på Karolinska institutet i Huddinge. Internationellt ledande personer inom de aktuella områdena ”From information to self care” och ”From quality of life to patient reported outcomes” föreläste för dryga 80 förväntansfulla personer.

Det nationella nätverket för vårdforskning inom cancervården är ett multiprofessionellt nätverk av sjuksköterskor, psykologer, läkare, socionomer, sjukgymnaster, arbetsterapeuter, tandhygienister och dietister. Nätverket har funnits sedan 2005 och har ett stigande antal medlemmar, för närvarande är det omkring 80 personer runt om i landet. Samtliga medlemmar är disputerade, flera är docenter och professorer.

Ett syfte med nätverket är att initiera multicenterstudier i cancervård inom områden som är i frontlinjen. Frågan om vad som är i frontlinjen inom vårdforskning har väckts både inom nätverket och

från olika bidragsgivare. Det var också utgångspunkten för konferensen.

Susanne Börjeson, ordförande i nätverket, inledde denna första konferens med att uttrycka en förhoppning om att det ska bli starten för återkommande State of the Science-konferenser framöver.

De inbjudna internationellt ledande forskarna föreläste kring två huvudområden och de var ombedda att ha följande frågor i fokus:

1. Vilken är kunskapen i dag/var står vi?
2. Vilken typ av forskningsfrågor är nödvändiga att fokusera på i framtiden?
3. Vilka kliniska utmaningar står vi inför i framtiden?

Professor **Bengt Glimelius**, Akademiska sjukhuset, Uppsala, var konferensens inledningstalare och moderator för den avslutande paneldiskussionen. Han beskrev forskningsområdet som ”alla områden inom cancerbehandling som inte är rent medicinska utan mer inriktade mot kommunikation, symtomlindring eller omvårdnad”. Det är viktiga

forskningsområden som det fortfarande finns betydligt mindre forskning inom än de medicinska motsvarigheterna. Han tryckte också på vikten av god forskningsmetodik som en förutsättning för god vårdforskning, vilket gynnas genom att på detta sätt inbjuda välmeriterade och etablerade forskare.

MODELL FÖR KOMMUNIKATION

Flera studier inom ämnesområdet ”From information to self-care” visar att det finns ett behov av att förbättra kommunikationen mellan vårdgivare och patient. Man vet att patienter ofta till exempel misstolkar avsikten med en behandling, dess risker eller blir missnöjda med behandlingen, men man vet inte mycket om de bakomliggande orsakerna. Kan det bero på olika attityder och hur stor inverkan har vårdgivarens kommunikationsförmåga?

Professor **Michael Brundage**, Queen's University Cancer Research Institute, Kanada, presenterade i sin föreläsning ”Illustrative applications of a framework to communication” sin mo-

A low-angle photograph of a dense forest with tall, slender trees. Bright sunlight filters through the canopy, creating prominent rays of light (crepuscular rays) that fan out across the scene. The foliage is a vibrant green, and the overall atmosphere is serene and hopeful.

inom cancervården



Ann Langius-Eklöf, t.v.

Bengt Glimelius, nedan

Mirjam Sprangers, Michael Brundage och
Anette Street, nedan t.v.

Auditoriet, nedan t.h.

Fotograf: Jim Sharp



dell "The patient-provider communication framework" som han tagit fram tillsammans med sina kollegor. Modellen identifierar olika men viktiga komponenter som på olika sätt påverkar kommunikation mellan patient och vårdgivare och den kan byggas på med redan existerande teorier kring olika ingående komponenter.

Till exempel kan Maslows behovstrappa ge ytterligare detaljer kring behovskomponenten och Seguemodellen kan identifiera specifika färdigheter som är viktiga för vårdgivaren att ha. Michael Brundages modell kan användas för att visa vilka delar i kommunikationsstrukturen som påverkas, men också hur de påverkas av införande av olika typer av evidensbaserade informationsstrategier, beslutsstöd och egen rapportering.

Michael Brundage gav exempel från sitt hemland där beslutsstöd för cancerpatienter använts och utvärderats med god effekt. Beslutsstödet inbegriper strategier för att för patienten på ett tydligt sätt förklara prognos och biverkningsmönster vid behandlingsalternativ. Detta har utvärderats för till exempel patienter med avancerad lungcancer där prognosen varit dålig, och resultaten visar en tydlig känsla av ökad delaktighet av patienterna i beslutsprocessen. Flera studier visar också att trots en dålig prognos väljer en stor del av patienterna att få en omfattande och många gånger tuff behandling om de känner delaktighet.

VIKTIGT HITTA MÖNSTER

"Varje individ gör sin egen cancerresa", sade professor **Annette Street**, La Trobe University, Melbourne, Australien, i sin föreläsning som hade just titeln "Making choices across the cancer journey: information to self care". Utmaningen för forskarna är att hitta mönster i dessa olikheter i sättet att tackla upplevelsen av cancer. Beslut som tas tidigt på resan kan med stor sannolikhet påverka senare delar.

Patienter behöver information om sin sjukdom, vilka symtom som kan uppstå, hur man hanterar dessa och information

stream supportive care research" (forskning om psykisk hälsa, organisatoriska processer och vårdares behov). Detta behöver förändras, det behövs exempelvis nya och mer individualiserade sätt att informera, eftersom dagens patienter är mer pålästa och insatta i sin sjukdom och behandling än vad patienter var tidigare. De lever oftare med en botad eller kronisk cancersjukdom och är mer villiga att göra framtida val och de diskuterar ofta öppet kring olika lösningar i slutet av livet.

Forskning har visat att patienter föredrar personlig information som baserats

"Forskning har visat att patienter föredrar personlig information som baserats på den egna sjukdomen i stället för mer generell information."

om prognos. Kunskap som möter patientens behov gör det möjligt för patienten att göra olika val och att ha mer kontroll över sitt liv. Viktigt är också att närstående har lika stort, ibland större, behov av information.

Forskningen har enligt Annette Street varit fokuserad på klinisk forskning kring vad hon kallar "Downstream cancer research" (forskning som syftar till att lindra symtom/problem) och "Mid-

på den egna sjukdomen i stället för mer generell information.

Det hon definierade som "Upstream cancer and palliative care research" har mer en inriktning mot folkhälsovetenskap där syftet är att försöka finna organisatoriska strukturer som möjliggör mer individualiserade former av information och kommunikation. Exempel som nämndes var patientportaler och patienttillgängliga datajournaler.



Annette Street diskuterade också kontaktsjuksköterskor och behovet av att undersöka vilken roll de skall ha för att bäst kunna stödja patienter och anhöriga. Hon tog också upp behovet av planering av vård i livets slut – ”advanced care planning”, vilket är en process eftersom behoven förändras över tid

Annette Street avslutade sin föreläsning med uppmaningen: ”Our evidence base is full of holes. Please join us to fill some.”

LIVSKVALITETSMÄTNINGAR

Inom ämnesområdet ”Patient-reported outcomes: From research to patient perspective” tog professor **Mirjam Sprangers**, Academic Medical Center, Nederländerna, upp den skepsis inom den medicinska forskningssfären som fortfarande finns gentemot att använda patienters självskattade livskvalitet i klinisk cancerforskning. Hon pekade på olika genomgångar av tillgänglig forskning där instrument som relaterar till livskvalitet använts.

Studier visar att förändringar i patienters livskvalitet är mätbara och kan tolkas och att subjektiva värden kring livskvalitet är möjliga att inkorporera i den kliniska verksamheten. Detta kan vara av särskild vikt eftersom man i studier har kunnat visa att livskvalitet är en viktig prediktor för överlevnad.

Hon presenterade olika sätt att praktiskt kunna mäta livskvalitet, som exempelvis via dator medan patienten sitter i väntrummet. Patientens skattningar kan direkt diskuteras vilket innebär att personalen kan förstå patientens upplevelser av sin situation och kan därigenom anpassa behandlingen utifrån individens specifika behov. Livskvalitetsmätningar blir på det sättet ett komplement till andra kliniska bedömningsunderlag.

Ett problem som kan uppstå när livskvalitetsmätningar upprepas över tid är att patientens upplevelse och värderingar av sin egen situation förändras, ett så

kallat ”response shift” uppstår. Mirjam Sprangers diskuterade olika sätt att justera för detta i forskningssammanhang.

Hon rapporterade också om det växande forskningsintresset för hur patienters genetiska disposition påverkar deras livskvalitet. Som exempel tog hon forskning på tvillingar där man funnit en genetisk predisposition för såväl negativa upplevelser (depression och ångest), som för positiva (en allmän känsla av livstillfredsställelse).

Sammanfattningsvis finns det redan i dag evidensbaserad, standardiserad forskning inom livskvalitet. Livskvalitetsdata kompletterar information från kliniska data och den kliniska signifikansen av livskvalitet kan därmed slås fast.

FÖRMÅGA ATT ANPASSA SIG

”Sense of coherence” eller på svenska ”känsla av sammanhang” (Kasam), är ett vedertaget begrepp som myntades av Aaron Antonovsky i slutet av 1980-talet. Det handlar om människans förmåga att tackla det som händer i livet, det positiva såväl som det negativa. Antonovsky menar att en individ aldrig är antingen helt frisk eller helt sjuk utan att vi hela tiden rör oss mellan de två polerna frisk och sjuk.

Det är graden av Kasam som ligger till grund för var vi befinner oss mellan dessa poler. Begreppet Kasam omfattar tre delkomponenter; begriplighet, hanterbarhet och meningsfullhet. Ju mer begripligt, hanterbart och meningsfullt en person generellt upplever och uppfattar sitt liv, desto högre Kasam. Detta leder troligen i sig till att personen har förmåga att hantera påfrestande händelser i livet, som att drabbas av cancer.

Professor **Ann Langius-Eklöf**, Hälsoakademin, Örebro Universitet, pekade i sin föreläsning ”The Sense of coherence; a challenge for the future?” på den forskning som har gjorts för att mäta Kasam med hjälp av Kasamformuläret. Mätmetoden har både visat hög reliabi-

litet och validitet och det är ett unikt mått på människans förmåga att anpassa sig till livet. Studier visar att personer med högre Kasam tenderar att ha bättre hälsa och livskvalitet än de med lägre Kasam.

När det gäller förändringar över tid visar forskningen att variationerna är små det vill säga skalan är relativt stabil. Kasamformuläret är inte så vanligt förekommande i cancerforskning men några intressanta studier har bland annat visat att graden av Kasam är en oberoende variabel som kan förklara dödlighet i cancer, överlevnad hos både dem som har god eller dålig prognos och god anpassning vid återfall av bröstcancer.

Några interventionsstudier visar ökad Kasam i jämförelse med kontrollgrupper även om långtidseffekterna är utforskade. Utmaningen i framtida forskning ligger i om det är möjligt att påverka en persons Kasam på ett kliniskt mätbart sätt och vad det i så fall kan innebära. Mycket tyder på att vid mätningar av livskvalitetsaspekter bör individuella faktorer tas i beaktande när resultat skall förklaras och tolkas.

STATE OF THE SCIENCE-DOKUMENT

Efter varje föreläsning lade kommentatorer, kända svenska vårdforskare, fram frågor som underlag för en kortare diskussion. Som en sammanfattning av konferensens första dag ledde professor Bengt Glimelius en paneldiskussion med föreläsarna. Dagen efter samlades ett tjugotal vårdforskare för två workshopar där de arbetade vidare med materialet från föregående dags föreläsningar. Syftet var att med svenskt fokus skapa en State of the Science-bas inom dessa områden med grund i föreläsningarna. Deltagarna delgav varandra sina erfarenheter och utifrån de diskussionerna håller nu två konferensdokument om ”The State of the Science in Cancer Care” på att utformas.

MARIA BROWALL



LENA PERSSON



LENA-MARIE PETERSON



MEDLEMMAR I NATIONELLA NÄTVERKET FÖR VÅRDFORSKARE INOM CANCERVÅRD
KONTAKT PERSON: MARIA BROWALL, MARIA.BROWALL@VGREGION.SE

Lång effekt av varje injektion.

DepoCyte® (cytarabin) vid lymfomatös meningit.

DepoCyte® är en depotberedning av cytarabin för direkt administrering i cerebrospinalvätskan. Den långa halveringstiden för cytarabin i DepoCyte® gör att patienten bara behöver få en injektion varannan vecka.

DepoCyte® (cytarabin). L01BC01. **Indikationer:** Intratekal behandling av lymfomatös meningit. Hos en majoritet av patienterna kommer en sådan behandling att vara en del av den symtomatiska lindringen av sjukdomen. DepoCyte bör endast administreras av en läkare med erfarenhet av cytostatikabehandling. **Varningar och försiktighet:** Patienter som får DepoCyte ska samtidigt behandlas med kor-

tikosteroider (tex dexametason) för att mildra symtomen på araknoidit. Patienterna skall ges instruktion om att söka medicinsk hjälp om tecken eller symtom på neurotoxicitet utvecklas. **Förpackningar:** Injektionsvätska, suspension 50 mg 1 st injektionsflaska. **R. EF.** Texten är baserad på produktresumé: 2006-07-11. För mer info se www.fass.se. ®: DepoCyte är ett registrerat varumärke.



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



liposomal cytarabininjektion

DepoCyte®

••• kliniken i fokus

*”Livet är inte bara en fråga
om längd, utan också om
livskvalitet.”*



UROLOGEN, SAHLGRENSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET

Njurcancerteamet en trygghet för patienten

Cancervård handlar om att bota eller förlänga livet. Men också, vilket ibland glöms bort, att ge livskvalitet. Njurcancerteamet vid Urologen på Sahlgrenska universitetssjukhuset har utvecklat en helt egen modell där patienter behandlas av samma personal i alla stadier av sin sjukdom. Stor vikt läggs vid omhändertagandet, med täta patientkontakter och egen sköterskemottagning.

Det sammansvetsade njurcancerteamet består av bara fem personer: tre läkare, två sjuksköterskor. Fem djupt engagerade personer, kan tilläggas.

Det är dessa fem ansikten som möter de patienter som får all sin vård på kliniken. Från undersökning och diagnos via operation till efterföljande kontroller och, ibland långvarig, medicinsk behandling.

Arbetsättet bygger på täta patientkontakter med en sjuksköterskemottagning öppen en dag i veckan. Tryggheten ligger i igenkännandet.

– Visst får vi en alldeles speciell relation. Vi använder förnamn och behöver sällan slå upp i journalen när patienten ringer, säger sjuksköterskan Eva Lundgren.

ALLT FINNS SAMLAT

Njurcancerteamet är en del av verksamhetsområde Urologi på Sahlgrenska universitetssjukhuset. Närmare bestämt utgör det en del av team 4, som förutom njurcancer ansvarar för testikelcancer, förträngningar i urinrör och stensjukdom.

De övriga tre teamen arbetar bland annat med prostatacancer, urinblåsecancer och godartade sjukdomar som prostataförstoring och andra blåstömningsrubbingar.

Urologen finns inrymd i Sahlgrenskas huvudbyggnad. Onkologen och radiologen finns strax intill. Det innebär ur patientens synvinkel en extra trygghet: all kompetens finns på en och samma plats.

Cirka 180 personer får årligen diagnosen njurcancer i Västra Götaland. Patienterna delas upp i två grupper, beroende på hemvist: de som bor i Göteborg med omnejd (cirka 40 procent) opereras, följs upp och behandlas även för metastaserande sjukdom av njurcancerteamet på Urologikliniken.

Patienter från övriga delar av regionen opereras på sitt hemortssjukhus men får vid behov ytterligare vård på mer traditionellt sätt vid Sahlgrenskas onkologiska klinik alternativt vid Onkologen på Borås lasarett.

– Det är en modell som vi är ganska ensamma om, noterar överläkare Göran Holmberg, chef för team 4.

– Självklart bygger den på att vi har ett gott samarbete med våra kollegor på onkologen. Här finns ingen konkurrenssituation.

Täta kontakter är viktiga för att diskutera behandlingsval och ge eventuella kompletterande behandlingar som palliativ strålbehandling.

– Samarbetet med radiologerna är också mycket viktigt, framhåller Holmberg.

DYSTER STATISTIK

Vid vårt besök på urologmottagningen sitter ett 20-tal patienter i väntrummet och det råder en febril aktivitet med provtagning och undersökningar.

Bilden är belysande: urologi är i dag den klart största cancerspecialiteten i Sverige (undantaget onkologin), omfattande 25 procent av all cancer. Bland män är dominansen ännu större: 33 procent. Prostatacancer är överlägset vanligast.

Inom Sahlgrenska universitetssjukhuset utförs årligen 1 200 urologiska operationer, vilket innebär att det är en av de vanligaste formerna av planerad ki-



Njuncancerteamets arbetsmodell bygger på igenkännande. Patienterna möts i stort sett alltid av samma välbekanta ansikten: fr v teamsjuk-sköterskan Eva Lundgren, överläkare Göran Holmberg, chef för team 4, teamsjuksköterskan Mia Bergqvist, överläkare Sven Lundstam, ansvarig för njuncancerområdet och specialistläkaren David Lyrdal.

rurgi på sjukhuset. Utöver canceroperationer handlar det om operationer av godartad prostataförstoring med avflödes hinder, funktionella blåsrubbningar och njursten.

Nefrektomi är den vanligaste åtgärden vid upptäckten av njuncancer. Det vill säga: hela njuren opereras bort.

– Vi har ju i normalfallet två njurar och det går bra att leva vidare med den återstående, konstaterar överläkare Sven Lundstam, ansvarig för njuncancerteamet.

Ofta räcker inte den åtgärden.

Statistiken är dystert. Vid den första diagnosen har cirka 25 procent av patienterna metastaser. Ytterligare 30 procent utvecklar metastaser senare i livet.

– Om metastaserna är tillgängliga opererar vi även bort dem. Tyvärr är detta sällan möjligt. Då återstår medicinsk behandling, berättar Sven Lundstam.

– I en del fall är tumörutbredningen så stor vid primärdiagnosen att det överhuvudtaget inte är möjligt att operera. Hos några patienter är dessutom allmäntillståndet så dåligt att de inte klarar av en operation.

NJUNCANCER VÄSNAS INTE

Det kan synas förvånande att många går och bär på en allvarlig sjukdom i ett långt framskridet skede utan att märka av det. Anledningen är att njuncancer i regel "gör lite väsen av sig".

Många är helt symptomfria och de besvär som är typiska för tumörsjukdomen – trötthet, feber och ofrivillig viktminskning – kommer sent. Ofta sätts inte heller smärta i vinkeln mellan revben och ryggrad i samband med cancer.

Det finns visserligen kända ärftlighetsfaktorer som cirka fem procent av njuncancerfallen kan relateras till. Men för resten av de drabbade är de bakomliggande orsakerna till stor del okända.

– För dem med ärftlig risk, om två släktingar i rakt nedstigande led drabbats av sjukdomen, rekommenderar vi regelbundna undersökningar, säger Sven Lundstam.

– I övriga fall finns ofta inga klara orsakssamband, även om det är känt att



David Lyrdal, specialistläkare i Njurcancerteamet, håller på att färdigställa en avhandling baserad på kliniska erfarenheter.

– Njurcancer gör i regel lite väsen av sig. Många är helt symptomfria och de typiska besvären kommer sent, konstaterar han.

”Små tumörer upptäcks för det mesta av en slump vid röntgenundersökningar, föranledda av helt annat skäl.”

rökning, fetma och högt blodtryck ökar risken. Däremot finns inget samband med alkohol.

Att njurcancerfallen har en viss manlig övervikt (60 procent män, 40 procent kvinnor) kan hänga samman med rökvanor. Vilket i förstone kan synas märkligt, eftersom rökningen i dag är mer utbredd bland kvinnor.

– Men förhållandet var det omvända på 40-, 50- och 60-talet, konstaterar Sven Lundstam.

– Genomsnittsåldern vid primärdiagnosen är 67 år. Cancern kan alltså utvecklas efter många år. Det kan bli så att den kvinnliga andelen av njurcancerfallen successivt ökar, och till och med blir större än den manliga om 20–30 år.

Till skillnad från till exempel bröstcancer finns det heller ingen möjlighet för patienten själv att upptäcka tumören genom palpering – trots att den kan nå betydande storlek.

Normaltumören är 7,2 cm i diameter, alltså som en apelsin. Över tio cm är ingen ovanlighet. Ibland hittas tumörer på 18–20 centimeter. Den största som opererats bort i Sverige under de senaste tre åren var 34 cm.

STORLEKEN AVGÖR METOD

Tumörens storlek avgör också vilken kirurgi som ska tillämpas: är den upp till fyra cm opereras bara tumören bort och patienten får ha kvar sin njure genom så kallad nefronsparande kirurgi.



Överläkarna Sven Lundstam (t v) och Göran Holmberg leder njurcancerteamet på Urologen, Sahlgrenska universitetssjukhuset i Göteborg. De ser goda utsikter att förlänga överlevnaden för njurcancerpatienter med hjälp av nya molekyllärt riktade läkemedel, kombinerat med täta patientkontakter.

Är tumören sju cm eller större tas hela njuren bort. Däremellan avgörs från fall till fall.

Storleken beräknas vid datortomografi, där också tumören och eventuella metastaser lokaliseras. Operationen äger sedan rum så snabbt som möjligt – njurcancerteamets borte gräns är fyra veckor efter primärdiagnosen.

Vid små tumörer hos patienter som inte lämpar sig för kirurgi använder man minimalinvasiv teknik, i Sahlgrenskas fall radiofrekvensbehandling.

– Det är en behandlingsmetod som innebär att en nålelektrod sticks in i tumören med hjälp av ultraljud och dödar cellerna med hög temperatur. Vi började med den metoden 2002 och har gjort ett 50-tal operationer med gott resultat, förklarar Sven Lundstam.

– Det finns dock en viss risk för kvarvarande tumör och dessa patienter följs upp med täta kontroller. Vid behov kan man göra en ny behandling.

Kryobehandling är en liknande metod, som görs i Stockholm och Malmö, då man i stället "fryser sönder" tumören, i allmänhet vid en laparoskopisk operation.

UPPTÄCKS AV EN SLUMP

David Lyrddal ingår i teamet som specialistläkare. Han är doktorand och håller just på att färdigställa en avhandling baserad på kliniska erfarenheter av njurcancer.

– Rent allmänt kan man säga att ju mindre tumören är desto bättre är utsikten att bli botad. Och faktum är att vi upptäcker och behandlar allt fler små tumörer, säger han.

Små tumörer upptäcks för det mesta av en slump vid röntgenundersökningar, föranledda av helt annat skäl. Den här andelen har ökat på senare år tack vare förbättrad diagnostisk teknik: även tumörer mindre än en centimeter kan upptäckas.



– Vi får en alldeles speciell relation till våra patienter, säger sjuksköterskan Eva Lundgren (t v). Tillsammans med kollegan Mia Bergqvist sköter hon teamets mottagning, öppen varje onsdag. Patienter under medicinbehandling kallas var sjätte vecka.

”80 procent av de patienter som inte hade metastaser vid operationen lever fyra år senare.”

Cirka 40 procent av tumörerna upptäcks numera den vägen.

Övriga tumörer upptäcks hos patienten som utreds för att tumören börjat ge symptom. Ett typiskt tecken är blod i urinen, utöver smärtor och allmänna symptom.

– Synligt blod i urinen är alltid ett varningstecken som man måste ta på allvar. I kombination med hög sänka stärker det misstanken om njurcancer, menar David Lyrdal.

En operation för njurcancer tar omkring två timmar och görs vanligen transabdominellt, det vill säga genom bukhålan.

Ibland är operationerna mer komplicerade. I synnerhet om tumören vuxit in

i njurvenen och in i den övre hälvenen, vilket förekommer ibland.

Patienterna ligger i normalfallet kvar på urologavdelningen i fem till sju dagar. Sex veckor efter operationen kallas de till första kontroll. Under den mellanliggande tiden har patologen granskat tumören mikroskopiskt.

– Dels vill vi kontrollera att den är radikalt uttagen, att vi fått med all cancervävnad. Dels är det viktigt att bestämma tumörtypen för den fortsatta behandlingen.

Vid njurcancer kan fyra olika tumörtyper uppträda: klarcelliga, papillära, kromofoba eller collecting duct. Den förstnämnda är vanligast, 75–80 procent av patienterna har denna typ.



Fr v specialistläkaren David Lyrdal, överläkarna Göran Holmberg och Sven Lundstam.

Tumörerna kan också vara olika aggressiva, alltifrån ”snälla” till mycket aggressiva.

– Allt detta spelar in vid avgörandet om det skall ges vidare behandling och vilket preparat som i så fall ska användas, förklarar David Lyrdal.

I de flesta fall är dock patienten botad. 70 procent av patienterna som inte hade spridd sjukdom vid operationen slipper återfall.

Den postoperativa behandlingen vid metastaser var, tills helt nyligen, mycket begränsad eftersom behandling med cytostatika saknar effekt på njurcancer och strålbehandling i de flesta fall endast har

palliativ, lindrande, effekt vid svåra smärtor.

Den enda metod som länge stod till buds var immunologisk behandling med interferon eller interleukin. Men behandlingen är osäker. Endast i 15 procent av fallen går tumörerna tillbaka.

Interferon används dock fortfarande i en del fall när det endast finns lungmetastaser, då effekten någon gång kan vara mycket god. Nyligen har också interferon fått en renässans i kombination med Avastin.

DET STORA GENOMBROTTET

Vändningen kom för tre år sedan när en

ny, ja närmast revolutionär behandlingsform introducerades i Sverige.

Det handlar om molekylärt riktade läkemedel. Medlen hämmar tillväxtfaktorer som tumören utsöndrar. Vilket bland annat påverkar blodkärlsnybildningen och därmed försvårar tillväxt och uppkomsten av nya tumörer.

– Trots att det inte är en botande behandling, utan snarast fungerar som en bromsmedicin, upplever jag och många andra det som ett genombrott. Inte minst psykologiskt, nu har vi något att erbjuda patienten, säger Sven Lundstam.

Utvecklingen har gått snabbt och i dag använder läkarna i njurcancerteamet



tre olika preparat: tyrosinkinashämmarna Sutent (sunitinib) och Nexavar (sorafenib) samt den monoklonala antikroppen Avastin (bevacizumab).

– Men fler är på gång. Det pågår ett intensivt forskningsarbete, förklarar Sven Lundstam.

– Hur länge vi kan bromsa upp sjukdomsförloppet i det enskilda fallet är svårt att svara på. Men för hela gruppen av behandlade patienter kan den progressionsfria överlevnaden sannolikt fördubblas.

Patientens ålder och andra sjukdomar spelar in, liksom tumörtyper. De nya preparaten har visat sig vara olika effektiva mot olika tumörtyper.

”Vi har en fördel i vårt sätt att arbeta i vårt team. Upp-täcker vi till exempel metastaser i en lunga känner vi redan patienten och han känner oss.”

Njurcancer

- Njurcancer utgör 2–3 procent av all malignitet och skördar drygt 600 dödsoffer om året i Sverige.
- Uttryckt på ett annat sätt: en till två människor dör varje dag i njurcancer.
- 60 procent av njurcancerfallen är män. Njurcancer är den tolfte vanligaste cancer hos män, den sextonde hos kvinnor.
- Njurcancer är ovanlig hos yngre människor. De flesta får diagnosen mellan 50 och 80 år. Genomsnittsåldern vid diagnostillfället är 67 år.
- Rökning, fetma och högt blodtryck tros vara bakomliggande orsaker. 30 procent av all njurcancer kopplas till rökning.
- Njurcancer debuterar ibland med akuta urologiska besvär såsom blod i urinen och smärtor.
- Kemoterapi och strålbehandling är verkningslöst på njurcancer.
- Den relativa överlevnaden efter fem år har ökat från 30 procent på 1960-talet till närmare 60 procent i dag.
- 70 procent av njurcancerpatienterna utan påvisad spridd sjukdom vid diagnosen blir i dag botade.

Källa: Nationellt Vårdprogram Njurcancer 2008/Njurcancerteamet SU

Behandlingen med de nya preparaten är mycket dyr, den dagliga dosen kostar kring 1 000 kronor.

– Hittills har vi kunnat ge behandling till alla som bedömts kunna ha nytta av den, säger Sven Lundstam.

En noggrann bedömning av patientens tillstånd görs innan en behandling påbörjas.

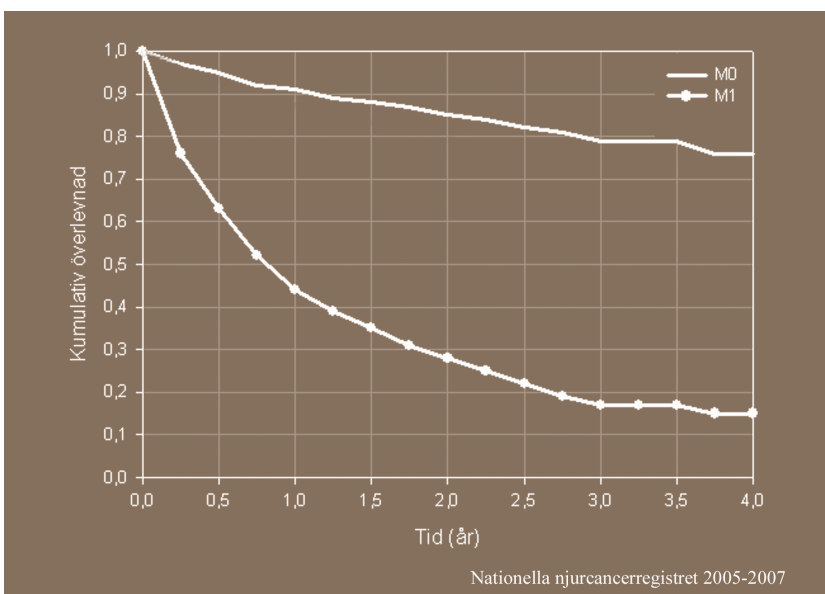
– Det kan vara så att patienten är för dålig och inte klarar av biverkningarna. I sådana fall riskerar patienten att försämrats av själva behandlingen, säger Sven Lundstam.

– För närvarande är vår bedömning att ungefär hälften av de patienter som

Njuncancerteamet

- Njuncancerteamets upptagningsområde är Storgöteborg med 550 000 invånare.
- Teamets arbetsmodell täcker allt från undersökning och diagnos till operation, efterföljande kontroller och, ibland långvarig, medicinsk behandling.
- Njuncancerteamet på Sahlgrenska utför cirka 60 operationer om året, vilket är det högsta antalet vid ett enskilt center i Sverige.
- I cirka en tredjedel av fallen görs en resektion av enbart tumören. Övriga nefrektomeras, det vill säga hela njuren avlägsnas.

ÖVERLEVNAD I NJURCANCER



opererats för spridd cancer är lämpliga för en behandling med tyrosinkinashämmare.

TÄTA KONTROLLER

Någon definitiv gräns för hur länge medicineringen kan pågå finns inte. I medeltal får patienterna den i åtta månader.

Sutent och Nexavar ges i tablettform. För Sutent gäller fyra veckors daglig behandling och därefter två veckors paus.

Var sjätte vecka, alltså inför starten av varje ny medicineringsperiod, kallas patienterna till mottagningen på Sahlgrenska där de får träffa teamets sjuksköterskor och förnya sitt medicinförråd.

För Nexavar gäller ett liknande förfarande med skillnaden att patienterna tar sina tabletter dagligen, utan paus.

– Det finns flera skäl till att vi vill hålla en nära kontakt. Framförallt ger det ett tillfälle att prata, till exempel kring biverkningar, säger sjuksköterskan Eva Lundgren.

– Illamående, diarréer och trötthet är vanligt. Andra patienter blir liksom skinnfladda på undersidan av händer och fötter.

Avastin ges som intravenös infusion med två till tre veckors intervall, vilket också kräver nära kontakt med teamet.

Patienter med skelettmetastaser ges i tillägg ofta intravenös behandling med Zoledronsyra en gång i månaden för att hindra nedbrytningen av skelettet.

– Det är inte ovanligt att biverkningar av behandlingarna gör det aktuellt att

Nästan 80 procent av njurcancerpatienter utan metastaser vid operationen lever fyra år senare (helledragna linjen). För patienter med spridd cancer (prickade linjen) är prognosen sämre, överlevnadsprocenten är under 20 procent.

sänka dosen. Är det något vi är osäkra på ber vi bara en läkare komma in.

En annan anledning till de täta besöken är rent ekonomisk. Man vill inte skriva ut alltför stora ransoner av de dyra läkemedlen och riskera att de inte utnyttjas. En medicinburk kostar trots allt cirka 50 000 kronor.

För att skapa regelbundenhet och göra det enkelt för patienterna är sköterskemottagningen alltid öppen samma tid, onsdagar kl 8.30–12, varje vecka.

– Men vi håller kontakten med våra patienter även mellan besöken på mottagningen, berättar Mia Bergqvist, teamets andra sjuksköterska.

– De är alltid välkomna att höra av sig på telefon – och det är det många som gör. Många behöver lite extra pushning för att klara biverkningarna.

ALLT LÄNGRE ÖVERLEVNAD

Var tredje månad görs i allmänhet en röntgenundersökning för att utvärdera effekten av behandlingen.

Läkarbesöken kan göras glesare eftersom kontakten mellan teamets sjuksköterskor och läkare är tät. Ofta kan en patient få prata med läkarna i samband med besöket hos sköterskorna, om någon speciell fråga dyker upp.

– Då kan vi också ta ställning till eventuella förändringar i behandlingen, som till exempel att byta läkemedel eller

förlänga behandlingstiden, förklarar Göran Holmberg.

Fortfarande är behandlingen med tyrosinkinashämmare och Avastin så ny att man inte exakt vet vilka preparat som i varje läge ska ges till en viss patient för att nå optimalt resultat, det vill säga bästa möjliga effekt med så lite biverkningar som möjligt.

– Studier pågår i flera länder, nya preparat utvecklas och vi lär oss mer hela tiden. Det är en mycket spännande utveckling, säger Göran Holmberg.

Han kan också konstatera att överlevnadschanserna stadigt förbättras för teamets patienter. Statistiken visar att 80 procent av de patienter som inte hade metastaser vid operationen lever fyra år senare.

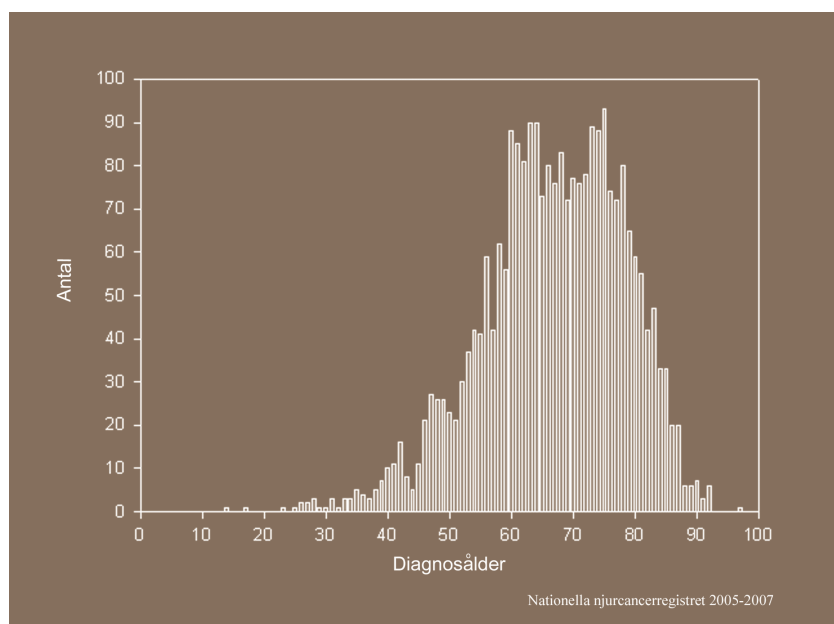
Patienter utan kända metastaser följs normalt upp med läkarbesök vid urologmottagningen med sex till tolv månaders intervall, beroende på hur stor risken är för återfall.

Normalt följer teamet sina patienter i fem år. Några utvecklar dock metastaser efter betydligt längre tid.

– Vi har en fördel i vårt sätt att arbeta i vårt team. Upptäcker vi till exempel metastaser i en lunga känner vi redan patienten och han känner oss. Det finns en trygghet i det, menar Göran Holmberg.

– Vi förlorar ingen tid utan kan omgående gå vidare till nästa steg i be-

DIAGNOSÅLDER FÖR NJURCANCER



Njurcancer upptäcks i regel i mogen ålder. Genomsnittsåldern vid primärdiagnosen är 67 år.

handlingen. Våra sköterskor som finns på mottagningen kan direkt ta hand om patienten och informera om hur behandlingen går till.

Utsikterna för patienterna med spridd cancer är självklart inte så bra.

– Men vi har flera exempel där cancer, i sådana fall, haft ett gynnsamt förlopp och patienterna levde fem till tio år efter den första operationen.

– Med de nya preparat som nu står till buds, kombinerat med de täta patientkontakter som är grunden för vårt arbete, finns det goda utsikter att ytterligare förlänga överlevnadstiden.

Och han tillägger:

– Oavsett hur länge våra patienter lever är det viktigt för oss att se till att de blir väl omhändertagna. Livet är inte bara en fråga om längd, utan också om livskvalitet.

BJÖRN HULTMAN, FRILANSJOURNALIST
FOTO: JORMA VALKONEN



Säkert – helt enkelt

Vi kan inte göra det mer säkert men vi kan göra det enklare att använda. Injector Luer Lock med ErgoMotion™ underlättar användningen utan att kompromissa med din säkerhet.

Kontakta oss i dag om du vill veta mer om det nya, lättanvända PhaSeal-systemet.

PhaSeal®



– Just nu känns allt väldigt bra. Mycket tack vare det stöd jag fått av läkarna och sköterskorna på Sahlgrenska. För taxichauffören Bengt Johnsson, 63, har livet tagit fart igen – trots att njurcancer kom tillbaka.

Just nu mår taxichauffören Bengt Johnsson bra och är tillbaka i arbetet. – Jag är djupt tacksam för allt stöd jag får av njurcancerteamet. De tåta kontrollerna är en stor trygghet, säger han.

”Jag tar varje dag som en gåva”

Bengt bor mitt i Göteborg, är ensamstående och kör sedan många år taxi på nätterna. Han kom i kontakt med njurcancerteamet på Sahlgrenska sjukhuset 2004 och opererades samma år.

– Det började med att jag fick ont i magen. Det kändes speciellt i bilen, så där lite vikt framåt som man ju sitter, berättar han.

– Jag började också tappa vikt och kompisarna sa att jag såg blek ut. Så jag gick till vårdcentralen. Blodvärdena var hemskt dåliga och när läkaren kände på magen stelade han liksom till.

NY TUMÖR UPPTÄCKTES

Bengt remitterades till Sahlgrenska, där en stor tumör upptäcktes i vänster njure. Två veckor senare opererades njuren bort. Då fanns inga metastaser.

– Sedan dess har jag gått på regelbundna kontroller hos min läkare Göran Holmberg. Allt har sett bra ut. Tills i december 2008.

Han märkte att doktorn såg bekymrad ut när han fick beskedet från röntgen.

– Det här var skumt, tänkte jag. Sedan fick jag veta att de upptäckt tumörer i ryggkotorna. Det var bara att acceptera, inget mer med det.

– Göran sa: ”Vi ska göra vad vi kan”. Han sa att det kommit en ny medicin och i februari började jag ta de här Sutent-tabletterna.

De första tre månaderna mådde Bengt dåligt.

– Jag fick bland annat våldsamma diarréer, det liknade inget. Jag tappade

också håret under armarna, men inte på huvudet. Däremot vitnade håret på sidorna, men det är ju liksom naturligt.

BLIVIT SOM KOMPISAR

Han ringde ofta till sjuksköterskorna på njurcancerteamet och kom på kontroller var sjätte vecka, då han också fick nya tabletter.

– Jag led också av värk i rygg och höfter och fick gå på strålning fyra gånger.

Sutent-behandlingen fortsätter fortfarande, sju månader senare. Bengt har inte fått något besked om att den ska avslutas.

– Det får läkarna bestämma. Jag litar helt på dem. Överhuvudtaget har jag bara gott att säga om folket på Urologen: Eva, Mia, Göran och de andra har hela tiden varit, och är fortfarande, ett stort stöd för mig. De har nästan blivit som kompisar.

I juni började Bengt känna sig bättre.

– Jag kunde så smått börja jobba igen. Nu jobbar jag tre och ett halvt pass i veckan och det går jättebra. Det känns verkligen som att komma tillbaka till livet.

Värken i ryggen och höfterna har också försvunnit.

– Faktum är att jag känner mig väldigt bra just nu, säger Bengt.

– Men jag har skrivit ett testamente. Jag är medveten om att jag kan bli dålig igen. Nu tar jag varje dag som en gåva. Man får en annan syn på livet när man går igenom sådant här.

BJÖRN HULTMAN, FRILANSJOURNALIST
FOTO: JORMA VALKONEN





MUTANTJÄGARE SÖKES!

IRESSA effektivare än dubbel kemoterapi i första linjen vid EGFRm+ NSCLC¹

IRESSA är mer effektivt än dubbelkemo vid behandling av EGFRm+ NSCLC.¹ Det är anledningen till att IRESSA godkänns direkt i första linjen.

I registreringsstudien var PFS 9,5 månader för patienter på IRESSA, mot 6,3 månader med dubbelkemo.² IRESSA innebär alltså en förbättring av PFS med 51% för patienter med EGFRm+ NSCLC.

Omkring 15% av all NSCLC är EGFRm+.² Så bli mutantjägare. Testa dina patienter. Är du osäker på vilka tester som behövs, eller hur rutinerna ser ut på just sin klinik – kontakta oss. Vi hjälper dig gärna med mutantjakten.

Du når oss på testa@iressa.se

IRESSA (gefitinib). Rx, EF. Tabletter 250 mg. Farmakoterapeutisk grupp: L01XE02. Indikation: IRESSA är indicerat för vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke småcellig lungcancer (NSCLC) med aktiverande mutationer av EGFR-TK. Vid utvärdering av EGFR-mutationsstatus hos patienten är det av vikt att välja en validerad och robust metod för att undvika falskt negativa eller falskt positiva resultat. Samtidig administrering av CYP3A4-inducerare kan minska effekten av behandlingen och ska undvikas. Patienter ska uppmanas att omedelbart uppsöka läkare om de upplever någon form av ögonsymtom, kraftig eller ihållande diarré, illamående, kräkningar eller anorexi, eftersom de kan indirekt leda till dehydrering. Förpackning: 30 tabletter. Datum för senaste översyn av produktresumén: 2009-06-30. För mer information och aktuella priser se www.fass.se

1. Mok T et al. 33rd ESMO Congress Abstract
2. Data on File: IRESSA SMP; www.fass.se

AstraZeneca AB, 151 85 Södertälje, tel: 08-553 260 00

IRESSA[™]
gefitinib

Nordic HER2 – State of the Art

STORT INTRESSE FÖR DET SENASTE OM HER2

För andra året i rad var i september bröstcancerintresserade inbjudna till symposiet Nordic HER2 – State of the Art i Stockholm. Gensvaret var denna gång ännu större än i fjol – 80 deltagare från nio länder hade kommit för att få de senaste uppdateringarna. Frilansjournalisten **Helene Wallskär** sammanfattar symposiet.

Olle Stål, professor i experimentell onkologi vid Linköpings universitet, tog deltagarna med på en kort rundtur i det komplexa nätverk av signalvägar där HER2 ingår. HER-familjen består av fyra receptorer. Till skillnad från övriga tre har HER2, enligt vad som i dag är känt, ingen ligand med hög specificitet, men den har en central roll genom dimerisering med övriga receptorer i HER-familjen. Olle Stål framhöll att ett antal aktuella studier av cellinjer och djurmodeller pekar på att den mest kraftfulla kombinationen är komplexet HER2/HER3. Det kan innebära att detta komplex är det mest betydelsefulla när det gäller cellproliferationen vid HER2-positiv bröstcancer.

De HER2-medierade signalvägarna är många. En är PI3K/Akt som har stor betydelse för proteinsyntes och för cellens överlevnad. Vid en majoritet av alla bröstcancerfall finns genetiska föränd-

ringar längs denna signalväg. Med tanke på detta är det inte förvånande att PI3K/Akt är en av de mest studerade signalvägarna inom bröstcancerforskningen. De senaste tio åren har antalet forskningsstudier i världen om till exempel sambandet mellan Akt och olika cancerformer stadigt ökat. Och betydelsen av mutationer i PI3K-genen är ett område som tilldrar sig ett allt större intresse.

Signalvägens framträdande roll gör den även intressant för utvecklingen av nya läkemedel. Inhibitorer riktade mot olika steg i signaleringen – bland annat PI3K, mTOR och Akt – är under utveckling.

En mediator av cellproliferation vid bröstcancer som i dag studeras av flera forskargrupper är cyklin D1 som man hittar nedströms HER2. Det finns, framhöll Olle Stål, resultat från studier av transgena djurmodeller som tyder på att cyklin D1, som kan uppregleras både via PI3K/Akt och MAPK, en annan vik-



tig signalväg vid HER2-positiv bröstcancer, är en framträdande faktor vid sjukdomsutvecklingen. Kliniska studier tyder på att högt uttryck av cyklin D1 kan moderera effekten av HER2 vid bröstcancer.

OMDISKUTERADE FRÅGOR

För vilka bröstcancerpatienter räcker det med lokal/regional behandling? Vilka behöver tillägg av systemisk behandling? Hur kan sådan behandling anpassas på bästa sätt i varje enskilt fall? Hur kan sjukdomen rent biologiskt ha förändrats vid ett återfall och vad betyder det för valet av behandling?

Det är grundläggande forskningsfrågor som gäller alla former av bröstcancer. Professor **Jonas Bergh**, Radiumhemmet, Karolinska universitetssjukhuset i Solna, beskrev sökandet efter svaren på några sådana fundamentala frågor när det gäller HER2-positiv bröstcancer.

Två amerikanska studier jämför exempelvis resultaten av att ge trastuzumab och taxaner samtidigt respektive efter varandra (sekventiellt). Fyra år har gått sedan de första data om studien publicerades utan att nya data presenterats. Jonas Bergh framhöll att detta kan tyda på att det inte är så stora skillnader mellan effekterna av de olika strategierna, men att det är viktigt att få veta hur det ligger till.

Hur länge man bör behandla med adjuvant trastuzumab är en fråga som fortfarande är öppen. Ett års behandling är i dag standard, men data avseende två års behandling inväntas.

I den så kallade HERA-studien deltar 5 090 kvinnor från 39 länder och 478 forskningscenter. Studien gäller behandlingen av HER2-positiv, invasiv bröstcancer. I HERA-studien fick en patientgrupp behandling i ett år, en annan i två år medan en tredje grupp enbart gick på kontroller. Eftersom data från tvåårsuppföljningen ännu inte publicerats är frågan om optimal behandlingstid tills vidare öppen. Ettårsuppföljningen visade att adjuvant behandling med trastuzumab kan förlänga den sjukdomsfria överlevnadstiden med 6,3 procent och den totala överlevnaden med 2,7 procent. Siffrorna gäller behandling med trastuzumab jämfört med att patienten enbart går på kontroller (Smith I et al Lancet 2007, 369:29-36).



PI3K/Akt är en av de mest studerade signalvägarna inom bröstcancerforskningen.”

Vid onkologikonferensen i St. Gallen 2009 presenterades uppdaterade ettårsdata, men Jonas Bergh menar att dessa inte är tillförlitliga eftersom det skett så många övergångar mellan behandlingsgrupperna i studien.

I FinHER-studien randomiserades 232 kvinnor med HER2-positiv bröstcancer

till att antingen få eller inte få en trastuzumabkur på nio veckor samtidigt som de fick kemoterapi. Treårsuppföljningen visade att den nio veckor långa behandlingen med trastuzumab förbättrade den återfallsfria överlevnaden och slutsatsen blev att denna kortare behandling samtidigt med kemoterapi är effektiv.

Ytterligare en omdiskuterad fråga är om det går att identifiera patientgrupper som har större respektive mindre nytta av trastuzumab, utifrån de HER2-positiva tumörernas övriga biologiska egenskaper. Jonas Berghs slutsats av forskningsläget är att de flesta patienter har ungefär samma nytta av trastuzumab och bör erbjudas sådan behandling. Han påpekade samtidigt att det är viktigt att fortsätta forskningen om effekterna på olika tumörtyper och att bland annat lära sig identifiera patienter med resistens mot behandling med trastuzumab. Dessutom efterlyste han ökad kunskap om hur tumörens HER2-status och resistens kan förändras under sjukdomsförloppet.

– Vi ska aldrig ta för givet att metastaserande bröstcancer är identisk med den primära sjukdomen! sade han.

PROGNOS OCH BEHANDLINGSVAL

Svenska bröstcancerpatienters HER2-status undersöks i dag vanligen rutinmässigt med hjälp av immunohistokemi och/eller in situ-hybridisering (FISH-test). Det är angeläget att ta reda på om cancer är HER2-positiv eftersom detta är en prognostisk faktor. Men erfarenhet och forskning visar att alla HER2-positiva tumörer inte reagerar likadant – långt därifrån! Vissa av dem tycks ha en inbyggd resistens mot de HER2-riktade läkemedlen och andra utvecklar resistens efter en tid. Å andra sidan finns det HER2-positiva tumörer som inte metastaserar, vilken behandling som än ges.

Tillväxtfaktorreceptorn HER2

- Tillväxtfaktorreceptorn HER2 (human epidermal growth factor receptor) är en transmembranös receptor med en extracellulär ligandbindande domän och en intracellulär tyrosinkinasdomän.
- HER2-genen är belägen på den långa armen på kromosom 17. Överuttryck av receptorn (som även kallas neu och ErbB-2) ses vid flera cancersjukdomar, bland annat vid bröstcancer, där den är förknippad med mer aggressiv tumörutveckling och sämre prognos.
- HER2 beskrevs första gången redan 1984 (Schechter AL et al. Nature 1984;312 (5994): 513-6). 1987 blev receptorn mer känd inom medicinen genom en studie baserad på analyser av ett stort material från en tumörbank i San Antonio, USA (Slamon DJ et al. Science 1987;235 (4785):177-82). Två år senare hade Dennis Slamon utvecklat den rekombinanta humaniserade monoklonala antikroppen trastuzumab (Herceptin). Trastuzumab inhiberar HER2-signaler och förbättrar överlevnaden vid HER2-positiv bröstcancer.

– Detta understryker behovet av ökad kunskap om karaktären hos olika subgrupper av HER2-positiva tumörer. Kunskap som kan användas prognostiskt och till att mer effektivt skräddarsy behandlingen för olika patienter, sade doktorand **Johan Staaf** som tillhör professor Åke Borgs forskargrupp vid Lunds universitet.

Johan Staaf beskrev ett forskningsprojekt där forskarna i Lund vill identifiera nya, kliniskt signifikanta subtyper av HER2-amplifierade tumörer. I ett retrospektivt material från Sverige och Island med data om omkring 500 bröstcancertumörers genuttryck identifierades 58 HER-2-amplifierade tumörer. Selektionen tog inte hänsyn till om tumören var hormonkänslig eller ej, till nodstatus, tumörstorlek eller andra kliniska variabler. Gemensamt för patienterna var att de inte fått någon HER-2-riktad adjuvant terapi.

När tumörernas profiler av genuttryck analyserades hittade forskarna tre undergrupper. En av dem var kopplad till signifikant sämre överlevnad än de andra två undergrupperna. Baserat på dessa resultat konstruerades ett instrument kallat "HER2-derived prognostic predictor, HDPP". HDPP validerades i flera andra bröstcancermaterial och visade sig kunna ge korrekt och värdefull prognostisk information även oberoende av HER2-status. Det tycks som om instrumentet fångar en biologisk fenotyp som är kopplad till ett mer aggressivt beteende hos tumören.

Johan Staaf hoppas att fortsatt arbete med att analysera genuttryck hos HER2-positiv bröstcancer ska kunna identifiera nya kliniskt betydelsefulla undergrupper. Forsknings- och utvecklingsarbetet kring instrumentet HDPP fortsätter. Ett mål är att kunna använda instrumentet för att förutsäga vilka tumörer som kommer att svara bra på olika typer av adjuvant HER2-riktad behandling.

NEOADJUVANT BEHANDLING

Docent **Thomas Hatschek**, Radiumhemmet, Karolinska universitetssjukhuset, Solna, gjorde en genomgång av kunskapsläget för neoadjuvant behandling vid HER2-positiv bröstcancer. Han konstaterade att bröstcancerforskningen generellt sett bör kunna utnyttja neoadjuvant behandling för att studera respons

på behandling – vid adjuvant behandling är effekten på tumören inte möjlig att mäta på samma sätt. Jämförande studier visar att det inte är någon signifikant skillnad i prognoserna mellan neoadjuvant (=preoperativ) och adjuvant behandling.

– Jag är förvånad över att det fortfarande är så få patienter som erbjuds neoadjuvant behandling, sade Thomas Hatschek.

Lapatinib

Lapatinib är en tyrosinkinas-hämmare som verkar genom att blockera ATP-binding till HER-2 och EGFR. Lapatinib (Tyverb), i kombination med capecitabin, är indicerat för behandling av patienter med avancerad eller metastaserad bröstcancer, vars tumörer överuttrycker ErbB2 (HER2). Patienterna ska ha progredierat i sin sjukdom efter tidigare behandling som måste ha innehållit antracyklin och taxan och behandling med trastuzumab vid metastaserad sjukdom. Registreringen baserar sig bl.a. på en studie på HER2-positiv metastatisk bröstcancer som utvecklat trastuzumab-resistens (Geyer et al., NEJM, 2007). Studien visade att tillägg av lapatinib till capecitabine förlängde tid till progression med cirka 4 månader.

När det specifikt gäller HER2-positiv bröstcancer är det vetenskapliga underlaget än så länge begränsat. Thomas Hatschek framhöll dock att tillgängliga data visar patologiskt kompletta remissioner i minst 45 procent av fallen vid neoadjuvant behandling med trastuzumab. Neoadjuvant trastuzumab i kombination med kemoterapi (såväl med taxaner som med antracyklin) har visat sig signifikant förlänga den symptomfria överlevnaden för patienter med HER2-positiv sjukdom. Detta underlag är, anser han, tillräckligt för att rekommendera neoadjuvant trastuzumab till patienter med HER2-positiva tumörer där indikation för preoperativ behandling finns.

EFFEKTIVT KOMBINERA LÄKEMEDEL

Docent **Michael Andersson**, Rigshospitalet i Köpenhamn, gick mer i detalj in på den forskning som finns om effekterna av att kombinera HER2-riktad behandling med andra typer av läkemedel. En lång rad sådana studier pågår och Michael Andersson framhöll att det är ett fält där många intressanta och betydelsefulla resultat kan förväntas de närmaste åren. Själv arbetar han med HER-NATA-studien, som inom kort kommer att publicera sina första data.

Michael Andersson beskrev minst sju studier där patienter med HER2-positiv metastaserande bröstcancer var randomiserade till att antingen få enbart kemoterapi eller hormonbehandling eller någon av dessa behandlingar i kombination med antingen trastuzumab eller lapatinib (blockerar både HER2 och HER1). Han redogjorde också för två studier där samma typ av patienter randomiserades till att få antingen enbart trastuzumab eller trastuzumab i kombination med kemoterapi.

Resultaten av samtliga dessa studier talar, menade Michael Andersson, sitt tydliga språk. Två läkemedel i kombination är mer effektivt än att ge enbart en typ av behandling.

– Kombinationsstrategin leder till ökad frekvens av behandlingssvar och förlängd tid till progress och man ser också en tendens till ökad överlevnad, sade han.

Ett område där forskningsresultaten än så länge är svårtolkade är det som handlar om behandlingen av bröstcancer som är HER2-negativ och hormonreceptorpositiv. Vissa studier tyder på att även HER2-negativa patienter kan ha nytta av HER2-inhiberande behandling bland annat om tumören är hormonreceptorpositiv. Detta skulle till exempel kunna bero på en inverkan på tumörens resistens. Fler studier behövs dock för att besvara dessa frågor.

RESISTENS OCH NYA MOLEKYLER

Docent **Ann Knoop** från Rigshospitalet tog upp några translationella aspekter på forskningen om HER2-positiv bröstcancer. Hon framhöll bland annat att problemen med resistens mot behandling är en av de största utmaningarna vid bröstcancer i allmänhet och, inte minst, vid HER2-positiv sjukdom. Mindre än en

tredjedel av patienter med avancerad HER2-positiv bröstcancer svarar på behandling med trastuzumab i monoterapi och de flesta som svarar utvecklar så småningom resistens.

Att få fram biomarkörer som kan bidra till att förutsäga och förklara resistens och resistensutveckling är därför ett viktigt mål. Ann Knoop beskrev några av de kandidatmarkörer som studeras och konstaterade att det ännu är en lång

KVALITETSSÄKRING AV HER2-TESTER

En nödvändig grundförutsättning för att kunna använda den växande kunskapen om HER2 och bröstcancer är förstås att vi kan lita på HER2-testerna. **Sören Nielsen**, Universitetssjukhuset i Aalborg, Danmark, är en av frontfigurena inom gruppen Nordic immunohistochemical Quality Control, NordiQC (www.nordiqc.org). Detta är en oberoende, vetenskapligt baserad organisation med

2+. De blir ofta felaktigt färgade och/eller bedömda, vilket påverkar behandlingsvalet.

Att byta analysmetod till FISH (fluorescence in situ hybridization) verkar inte vara någon lösning. Utvärdering av analyser med denna metod ger ungefär samma resultat som de med immunohistokemi.

ERFARENHETER FRÅN NORDEN

Docent **Anne-Vibeke Laenkholt**, avdelningen för patologi, Rigshospitalet, Köpenhamn, redogjorde för de danska erfarenheterna av att kvalitetssäkra HER2-testningen. År 2008 genomfördes HER2-analys i omkring 80 procent av de drygt 4 000 bröstcancerfallen i Danmark. Bröstpatologin har centraliserats och 2008 var det 13 laboratorier som gjorde HER2-analyser med immunohistokemi och nio gjorde även analyser med FISH.

I genomsnitt 15 procent av de undersökta bröstcancerfallen i Danmark är HER2-positiva. Laboratoriernas HER2-frekvens varierar mellan 10 och 24 procent, men det är främst de minsta laboratorierna som avviker från genomsnittet.

Resultaten från NordiQC-programmet ger anledning att fortsätta kvalitetsarbetet med standardisering av protokoll, utbildning och eventuellt fortsatt centralisering av testverksamheten, menade Anne-Vibeke Laenkholt.

Om det svenska perspektivet berättade överläkare **Dorthe Grabau**, avdelningen för patologi, Universitetssjukhuset i Lund, som också är ordförande i den svenska gruppen för kvalitetskontroll av bröstcancerpatologi. I Sverige HER2-testas alla med primär bröstcancer sedan 2006. Men redan 1999 bildades Svenska HER2-Analysgruppen som bland annat tagit fram nationella riktlinjer för HER2-testningen. År 2007 var 26 kliniker – en majoritet av de kliniker som utför bröstcancerpatologiska analyser – anslutna till detta nätverk för kvalitets-säkring och kvalitetsutveckling.

År 2009 expanderade verksamheten genom bildandet av Swedish quality assurance group of biomarker factors in breast cancer, SweQA, med finansiering av Cancerfonden. Gruppen arbetar med kvalitetssäkring av analyser av HER2, ER, PgR, Ki67 och histologisk grade-



Två läkemedel i kombination är mer effektivt än att ge enbart en typ av behandling.”

forskningsväg att gå innan vi har kliniskt användbara markörer för resistens och/eller känslighet för HER2-riktad behandling. Större studier behövs. En som planeras kommer att använda material från HERNATA-studien och kallas Trans-HERNATA.

Läkemedelsforskare runt om i världen arbetar med att försöka få fram nya läkemedel mot bröstcancer, riktade mot HER-medierad signalering. Professor **Per Eystein Lønning**, Universitetssjukhuset Haukeland, Bergen, Norge, belyste detta fält och konstaterade att det finns några olika huvudstrategier i sökandet efter läkemedelskandidater. De molekyler som studeras är ofta antikroppar direkt riktade mot receptorn, molekyler som bildar antikroppar tillsammans med andra molekyler, tyrosinkinasinhibitorer eller antagonister till receptorns hjälparproteiner.

Några av de molekyler som befinner sig i olika forskningsfaser i HER2-terapi är pertuzumab, gefitinib, trastuzumab-derivatet DM1 och neratinib.

Per Eystein Lønning framhöll också att studier av kombinationer av flera HER2-inhibitorer givit intressanta resultat:

– Framtida behandlingsstrategier kan mycket väl komma att innehålla flera anti-HER-behandlingar i kombination.

syftet att stärka kvaliteten hos immunohistokemisk testverksamhet. NordiQC är verksam främst i Danmark, Norge, Sverige och Finland och utarbetar kontrollscheman för patologilaboratorier, bedömer färgningar och ger rekommendationer om hur test- och analysprotokoll kan förbättras.

Ett av NordiQC:s arbetsområden är bröstcancer, bland annat HER2-analyser, där cirka 120 laboratorier deltar i kvalitetssäkringsarbetet. Rent matematiskt finns det, påpekade Sören Nielsen, fyra miljoner möjliga sätt att sätta upp ett protokoll för HER2-testning.

– Därför är det inte förvånande att samma tumör som bedöms som starkt HER2-positiv av ett laboratorium, bedöms som HER2-negativ av ett annat, sade han.

Internationell forskning som undersökt kvaliteten på HER2-analyser har funnit felprocent på mellan 3 och 38.

När NordiQC testar de medverkande laboratorierna skickas preparerad tumörvävnad ut till dem för färgning och bedömning. Laboratorierna behandlar testpreparaten och returnerar dem med sina analyser. För HER2 har detta gjorts åtta gånger. I genomsnitt lyckades omkring 60 procent av laboratorierna både med färgning och att göra en korrekt bedömning.

En särskilt stor utmaning erbjuder de HER2-tumörer som klassificeras som

Nya data för Caelyx

(pegylerat liposomalt doxorubicin)

- CALYPSO-studien jämför Caelyx + carboplatin med paklitaxel + carboplatin (nuvarande standardbehandling) hos ovarialcancer-patienter med sena recidiv
- Resultat*:
 - Caelyxgruppen hade längre progressionsfri överlevnad ($p=0,005$)
 - Caelyxgruppen hade färre långvariga biverkningar ($p<0,001$)
 - Caelyxgruppen hade färre behandlingavbrott på grund av biverkningar ($p<0,001$)
- Är det dags för en ny standardbehandling vid sena recidiv?



 **CAELYX**
peglyerat liposomalt doxorubicinhydroklorid

*Pujade-Lauraine, S et al, ASCO 2009

Caelyx® (peglyerat liposomalt doxorubicinhydroklorid 2 mg/ml). Koncentrat till infusions-vätska, lösning. Cytotoxiskt antracyklinantibiotikum. Caelyx är godkänt inom indikationsområdena metastaserande bröstcancer, avancerad ovarialcancer, AIDS relaterat Kaposi sarcom samt progredierande multipelt myelom i kombination med bortezomib.

Dosering: *Bröst-/Ovarialcancer:* Caelyx administreras intravenöst i en dos på 50 mg/m² en gång var 4:e vecka så länge sjukdomen inte progredierar och patienten fortsätter att tolerera behandlingen. *Kaposi sarkom:* Caelyx administreras intravenöst i en dos på 20 mg/m² varannan till var tredje vecka. *Multipelt myelom:* Caelyx administreras som en timmes infusion dag 4 av bortezomib 3-veckors regim, omedelbart efter bortezomibinfusionen. **För fullständig information om indikationer, beredning och dosering se produktresumén på www.fass.se.** Receptbelagt.

Förpackningar: Koncentrat till infusionsvätska, lösning 2 mg/ml halvgenomskinlig, röd suspension 10 ml injfl, 3841.50 kr. 25 ml injfl, 9467 kr.
Ovanstående information sammanställd 090817

ring av tumörer. Dorthe Grabau framhöll att svenska kliniker bör delta både i SweQA-arbetet och i extern kvalitets-säkring som NordiQC, eftersom programmen belyser olika aspekter av verksamhetens säkerhet.

I Finland har problemen med kvalitetssäkringen av immunohistokemiska HER2-tester diskuterats ända sedan början av 2000-talet, förklarade professor **Jorma Isola**, Institutet för medicinsk teknologi, Universitetet i Tammerfors, Finland. År 2002 publicerades nationella riktlinjer som sade att trastuzumab enbart ska ges till patienter som visats HER2-positiva med hjälp av in situ-hybridisering. Denna rekommendation följs dock inte i särskilt stor utsträckning. Nationella satsningar på kvalitetsutveckling saknas, rekommendationen till laboratorierna i Finland är att medverka i NordiQC. Än så länge deltar dock bara ungefär hälften av laboratorierna, främst de större.

NYA TESTMETODER

Frustrationen över svårigheterna att standardisera de immunohistokemiska testerna, IHC, ledde i Finland till ett intresse för nya testmetoder. När den stora FinHER-studien skulle starta i början av 2000-talet söktes en mer tillförlitlig metod än IHC. FISH-testning kräver fluorescensmikroskopi och ansågs oralistiskt att genomföra i stor skala. I stället utvecklades det genetiska CISH-testet (chromogenic in situ hybridization).

FinHER-studien banade vägen för CISH-testerna som snabbt blev populära i Finland och som i dag är integrerade i rutinsjukvården, berättade professor Jorma Isola.

Till att börja med användes CISH för att bekräfta tveksamma IHC-resultat, men detta dubbelarbete ifrågasattes allt mer. Sedan 2004 använder professor Jorma Isola CISH som primärt HER2-test och många laboratorier i Finland har följt hans exempel.

Numera finns också ett CISH-test som godkänts av den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA.

Jorma Isola nämnde även det nyare test som kallas "dual-color CISH", som han själv arbetat en hel del med. Hans uppfattning är att detta test håller hög

kvalitet, men ändå sannolikt inte kommer att få stor spridning. Bland annat därför att det inte är helt enkelt att avläsa testresultaten i mikroskopet.

– Fördelarna jämfört med CISH med bara en färg är inte så uppenbara, sade han.

CIRKULERANDE TUMÖRCELLER

Professor **Klaus Pantel**, chef för Institute of Tumor Biology vid universitetskliniken i Hamburg-Eppendorf, Tysk-

– Möjligheten att identifiera tumör-celler i blodet och benmärgen kan ge oss nya viktiga biomarkörer. Det finns ett stort behov av nya markörer för att kunna välja behandling och följa hur effektiv behandlingen är, sade Klaus Pantel.

Andra forskningsmål är att utveckla nya läkemedel och att bättre förstå biologin bakom metastasering och mekanismerna för resistensutveckling.

Forskargruppen har funnit disseminerade tumör-celler i benmärgen i mellan



FinHER-studien banade vägen för CISH-testerna som snabbt blev populära i Finland och som i dag är integrerade i rutinsjukvården.”

land, gav ett nytt och annorlunda perspektiv på bröstcancer. Hans forskningsfokus är cirkulerande tumör-celler som frisätts av primärtumören till cirkulationen, antingen via lymfkörtlarna eller direkt. Forskargruppen har utvecklat mycket känsliga metoder för att detektera cirkulerande tumör-celler i blodet och tumör-celler som förflyttat sig in i benmärgen (kallas disseminerade tumör-celler).

Klaus Pantel redogjorde för två snarlika hypoteser om metastasering:

1. En tumör-cells stamceller är mycket rörliga och är de som kan lämna tumören och då ge upphov till metastaser.
2. Både stamcellslika och ej stamcellslika celler lämnar primärtumören. De ej stamcellslika genomgår genetiska förändringar som gör att de kan bilda en metastas.

Forskningen om cirkulerande och disseminerade tumör-celler har flera mål. Ökad kunskap kan göra det lättare att förutsäga risken för återfall hos bröstcancerpatienter och att avgöra vilken patient som ska ha vilken typ av adjuvant behandling. Kunskapen kan också användas till att följa behandlingen och se om den ger önskat resultat.

20 och 60 procent av fallen vid bröstcancer, prostatacancer, lungcancer, magsäckscancer, cancer i esofagus, kolorektal cancer och hals-huvud-cancer.

Bröstcancerpatienter med tumör-celler i benmärgen har sämre överlevnad än patienter utan. Men det viktiga är inte bara om tumör-cellerna finns där eller inte, deras biologiska egenskaper är avgörande. När forskarna jämförde patienter med tumör-celler i benmärgen och olika HER2-status visade det sig att de HER2-negativa patienterna klarade sig betydligt bättre.

Ett kliniskt mer lättanvänt verktyg än benmärgsprover är förstas blodprover. Flertalet av de studier som hittills gjorts på olika håll i världen pekar på att förekomsten av cirkulerande tumör-celler i blodet är kopplad till en sämre prognos. Det verkar gälla såväl vid primär som vid metastaserande sjukdom.

Det har också visat sig att även om primärtumören är HER2-negativ, kan de cirkulerande tumör-cellerna uttrycka HER2. Detta skulle kunna förklara att i vissa studier tycks även vissa HER2-negativa patienter ha nytta av behandling med trastuzumab.

Startdos
100 mg
En gång om dagen

Till patienter med KML i kronisk fas med resistens
eller intolerans mot imatinib

I was
resistant or intolerant

I am

starting with **SPRYCEL®**
100 mg once daily

Jämfört med tidigare dos (2x70 mg
per dag) erbjuder Sprycel 100 mg
en gång per dag:

- Förbättrad biverkningsprofil
med likvärdig effekt¹
- Varaktiga hematologiska och
cytogenetiska responser¹
- Enkel dosering¹

SPRYCEL®
dasatinib

Sprycel® (dasatinib). Cytostatikum, proteinkinashämmare

Indikationer: Sprycel är indicerat för behandling av vuxna med kronisk myeloisk leukemi (KML) i kronisk fas, accelererad fas eller blastkris, med resistens eller intolerans mot tidigare behandling inklusive imatinib mesylat. Sprycel är också indicerat för behandling av vuxna med Philadelphiakromosom-positiv (Ph+) akut lymfatisk leukemi (ALL) och lymfoid blastisk KML med resistens eller intolerans mot tidigare behandling. Varningar/försiktighet: Behandling ska inledas av läkare med erfarenhet av att diagnostisera och behandla patienter med leukemi. Dosminskning kan behövas i vissa fall av påverkan på blodbildningen eller vid svår vätskeretention. Sprycel kan interagera med läkemedel som metaboliseras av CYP3A4.

Styrkor och förpackningar: 20 mg, 50 mg och 70 mg: 60 filmdragerade tabletter/förp. 100 mg: 30 filmdragerade tabletter/förp.

Ytterligare information: Sprycel är receptbelagt och förmånsberättigat. För fullständig information och pris, se www.fass.se

Texten är baserad på produktresumé: Bristol-Myers Squibb, Box 15200, 167 15 Bromma. Februari 2009. Tel. 08-704 71 00

¹ Sprycel produktresumé Feb 2009



Bristol-Myers Squibb

Tel 08 – 704 71 00 www.bms.se



Att blockera signalvägar på insidan ger hopp om livet på utsidan

Tyverb i kombination med capecitabin erbjuder en behandlingsmöjlighet för ErbB2 (HER2)-positiv avancerad eller metastaserande bröstcancer, där patienten tidigare fått antracyklin och taxan samt trastuzumab behandling vid metastaserad sjukdom.

Tyverb (lapatinib) R_x, EF

Indikation: Tyverb i kombination med capecitabin är indicerat för behandling av patienter med avancerad eller metastaserad bröstcancer, vars tumörer överuttrycker ErbB2 (HER2). Patienterna skall ha progredierat i sin sjukdom efter tidigare behandling som måste ha innehållit antracyklin, taxan och behandling med trastuzumab vid metastaserad sjukdom.
Dosering: 5 tabletter per dag kontinuerligt till progress.
Styrka och förpackning: 250mg per tablett, 70 tabletter per förpackning.
Texten är från produktresumén 090226.

För fullständig information om varningar, föreskrifter och aktuellt pris var god se:
www.fass.se

Referens:
Tyverb produktresumé, SPC 2008