

Onkologi i sverige •

den oberoende
tidningen för
svensk cancervård

LUNGCANCER
Nytt hopp för
lungcancerpatienten

**Adjuvant
cytostatikabehandling
– ny standard**

**Screening med lågdos
datortomografi kan rädda liv**

**KONGRESSREFERAT FRÅN:
Bröstcancersymposiet i
San Antonio och American
Society of Hematology**

Kliniken i fokus

**NYBYGGGARANDA MED
TRADITION I RYGGEN PÅ
AKADEMISKA SJUKHUSET**

Varför sticka patienten 45 gånger...

...när det räcker med 5!



Vid behandling av cytostatikainducerad anemi hos patienter med solida tumörer är administreringsintervallet tre gånger per vecka för epoetin beta och en gång per vecka för epoetin alfa. Det blir 45 respektive 15 injektioner under 15 veckors behandling av anemi. Aranesp® administreras en gång var 3:e vecka...

***...vid behandling med Aranesp®
räcker det med fem injektioner***

Nu finns Aranesp® även som förfylld injektionspenna (SureClick™) som gör behandlingen ännu **enklare** och **säkrare**



Q3W
Aranesp®
(darbepoetin alfa)

SureClick™

AMGEN®
Oncology

Den rekommenderade startdosen är 6,75 µg/kg, givet en gång var 3:e vecka. Indikation: Behandling av anemi hos vuxna cancer-patienter med icke-myeloida maligniteter som behandlas med kemoterapi.
www.fass.se/www

Rålambsvägen 17
100 26 Stockholm
08 - 695 11 00
www.amgen.se



Talare i världsklass men för lite folk på stämman

Så var det dags för det tredje numret av vår nya tidning för onkologiskt intresserade. Det är stimulerande och roligt att få vara med i redaktionsrådet. Mitt intryck när jag talar med folk i min omgivning är att tidningen är uppskattad och att de som får den är nöjda.

ST-läkarna i onkologi har hittills inte fått tidningen vilket jag tycker är synnerligen tråkigt. Det beror på att vi inte har något register över den läkargruppen. Vi har löst detta problem. Från och med detta nummer skall förhoppningsvis tidningen nå samtliga ST-läkare med bäring på cancer.

Läkarstämman år 2005 har gått av stapeln. Oerhört stora ansträngningar hade gjorts för att det skulle bli en spännande och givande stämma. Onkologin var ett av sex specialområden. Sektionen disponerade två salar och den del av utställningen som berörde onkologi var samlad i utrymmet framför salarna. Jag tillbringade alla tre dagarna på stämman och tyckte att det var bra att slippa jaga runt på hela området. Jag hann träffa många bekanta och ventilerade många viktiga saker.

Det onkologiska programmet var enastående med många talare i världsklass. De företag som var med hade verkligen lyckats få dit toppnamn inom onkologin. SOF:s eget program var givande med ett bra symposium om prostatacancer och även bra fria föredrag och postrar. En del föredrag gick under lunchtid och då fanns det påpassligt smörgås eller sushi med dryck att mumsa på under föredraget så att man slapp gå ifrån.

Det var bara en sak som var tråkig, det borde ha varit mer folk. Som mest lyssnade cirka 200 personer och det var när Judah Folkman talade. Många av dem var från industrin. Enligt uppgift från Stockholmsmässan var det 106 onkologer och 28 hematologer som besökte stämman någon av dagarna.

Från SOF:s sida gjorde vi stora ansträngningar bland annat genom Meddelande från SOF att uppmuntra till besök på stämman men det räckte tydligen inte.

I år är Läkarstämman i Göteborg och när den är avklarad får SOF och Läkaresällskapet fundera på hur man skall gå vidare. Visst kan man koncentrera sig mer på Onkologidagarna men det betyder att man släpper den breda multidisciplinära konferensen där yngre läkare ofta börjat sin akademiska bana och haft egna föredrag och postrar.

Elisabeth Lidbrink
vice ordförande SOF

redaktionsråd



Bo Lennernäs
Överläkare, Docent
Jubileumskliniken
Sahlgrenska
Universitetssjukhuset



Anna Åleskog
Specialistläkare Hematologi,
Medicine Doktor
Hematologikliniken
Akademiska Sjukhuset



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



Pär Stattin
Överläkare, Docent
Urologiska kliniken
Norrlands Universitetssjukhus



Elisabeth Lidbrink
Överläkare,
Medicine Doktor
Radiumhemmet
Karolinska Universitets-
sjukhuset



Sverre Sörensson
Överläkare, Docent
Lungmedicinska kliniken
Universitetssjukhuset
Linköping



Mef Nilbert
Professor
Onkologiska kliniken
Universitetssjukhuset
i Lund

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

Onkologi i Sverige kommer ut med sex nummer
per år och publiceras av det oberoende förlaget
Pharma Industry Publishing AB. Vi har ingen koppling
till något annat företag eller organisation inom vare sig
privat näringsliv eller offentlig sektor.
Tyra Lundgrens väg 6, 134 40 Gustavsberg,
Telefon 08-570 10 520
e-mail ois@pharma-industry.se
Citera oss gärna, men ange källan – Onkologi i Sverige.
Innehållet i artiklarna överensstämmer inte nödvändigt-
vis med redaktionens åsikter.
ISSN1653-1582© Pharma Industry Publishing AB 2005



Roche

Godkända indikationer: Behandling av patienter med CD20-positiva diffusa storcelliga B-cells non-Hodgkinlymfom i kombination med CHOP. Behandling av patienter med stadium III-IV follikulära lymfom vilka är kemoterapiresistenta eller har minst sitt andra recidiv efter kemoterapi. Behandling av tidigare obehandlade patienter med st III-IV follikulära lymfom i kombination med CVP. MabThera koncentrat till infusionsvätska 10 mg/ml (100 mg) 2x10 ml injektionsflaska, koncentrat till infusionsvätska 10 mg/ml (500 mg) 50 ml injektionsflaska. För fullständig information se www.fass.se

**FÖR ATT HAN
VILL VARA MED
NÄR HON KAN STÅ
PÅ EGNA BEN**

Åtta cykler MabThera i kombination med cytostatika förbättrar överlevnaden vid aggressivt lymfom^(1,2) och förlänger patientens remissionstid vid indolent lymfom, utan att addera biverkningar.^(1,2,3)

Med MabThera kan patienten börja blicka mot framtiden.

www.onkologi.roche.se

Ref: 1. Feugier et al; Journal of Clin Onc (Published ahead of print) Vol 23, No 18, June 20, 2005
2. Pfreundschuh M. et al; Abstract 6500, ASCO 2004 oral presentation June 5th 2004
3. Marcus R, et al, Blood Vol 105, No 4, 2005



MABTHERA®
R I T U X I M A B
REBUILDING LIVES

Roche AB • Box 47327 • 100 74 Stockholm • Tel 08-7261200



Lungcancer

Nytt hopp för lungcancerpatienten
Ola Brodin

12

Adjuvant cytostatikabehandling – ny standard som kan bidra till att bota
Bengt Bergman

24

Lungcancerscreening med lågdos datortomografi kan rädda liv
Hirsh Koyi

30

Kliniken i fokus

Nybyggaranda med tradition i ryggen på Akademiska Sjukhuset
Jan-Olof Smedberg

36

Kongressreferat

Bred uppdatering på bröstcancersymposiet i San Antonio
Elisabet Lidbrink och Mårten Fernö

46

Utvecklingen inom KML och AML går framåt – referat från American Society of Hematology, ASH
Martin Höglund

54

Rituximab framgångsrik i behandlingen av lymfom – referat från ASH
Hans Hagberg

57

Patientinformation

Patientinformation
Riskbedömning på nätet – cancertepidemiologi för allmänheten
Per Hall

58

Skyddar tomat mot prostatacancer? Recension av Påverka din cancerrisk
Mef Nilbert

56

Hälsoekonomi

Kostnadseffektivt med aromatashämmare
Linus Jönsson

62

Strålbehandling

Högre stråldoser vid The Svedberglaboratoriet
Erik Blomqvist

64

Ledare

3

Redaktionsråd

4

Notiser & Pressklipp

8

TAXOTERE – från palliation till bot!

Hormonrefraktär metastaserande
prostatacancer¹



Ikke-småcellig lungcancer²



Adjuvant och
metastatisk bröstcancer³



TAXOTERE är ett cytostatikum med följande indikationer:

Bröstcancer: TAXOTERE (docetaxel) i kombination med doxorubicin och cyklofosamid är indicerat för adjuvant behandling av patienter med operabel nodpositiv bröstcancer.

TAXOTERE (docetaxel) i kombination med doxorubicin är indicerat för behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserande bröstcancer som tidigare inte behandlats med cytostatika för denna sjukdom.

TAXOTERE (docetaxel) monoterapi är indicerat för behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserande bröstcancer efter svikt på tidigare cytostatikabehandling. Cytostatikabehandlingen bör ha inkluderat ett antracyklin eller ett alkyliserande medel.

TAXOTERE (docetaxel) i kombination med trastuzumab är indicerat för behandling av patienter med metastaserad bröstcancer vilkas tumörer överuttrycker HER2 och som inte tidigare fått kemoterapi mot metastaserad sjukdom.

TAXOTERE (docetaxel) i kombination med capecitabin är indicerat för behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer efter svikt på cytostatikabehandling. Tidigare terapi bör ha inkluderat ett antracyklinpreparat.

Ikke-småcellig lungcancer: TAXOTERE (docetaxel) är indicerat för behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserad ikke-småcellig lungcancer, efter behandlingssvikt på tidigare kemoterapi.

TAXOTERE (docetaxel) i kombination med cisplatin är indicerat för behandling av patienter med ikke resektabel, lokalt avancerad eller metastaserad ikke-småcellig lungcancer som tidigare ej behandlats med cytostatika för denna sjukdom.

Prostatacancer: TAXOTERE (docetaxel) i kombination med prednison eller prednisolon är indicerat för behandling av patienter med hormonrefraktär metastaserande prostatacancer.

Styrkor och förpackningsstorlekar: Koncentrat och vätska till infusionsvätska, lösning 20 mg samt 80 mg i kombinationsförpackning med injektionsflaska för engångsbruk. För ytterligare information se fass.se

Ref 1. Tannock et al, NEJM, Vol 351, No 15, 2004;pp1502-1512

Ref 2. Shepard et al, JCO, Vol 18, No 10, 2000;pp2095-2103
Fosella et al, JCO, Vol 21, No 16, 2003

Ref 3. Martin et al, NEJM, Vol 352, Vol 18, No 22, 2005;pp2302-2313
Jones et al, JCO, Vol 23, No 24, 2005;pp5542-5551
Marty et al, JCO, Vol 23, No 19, 2005;pp4265-4274
Nabholtz et al, JCO, Vol 21, No 6, 2003;pp968-975
Nabholtz et al, JCO, Vol 17, No 5, 1999;pp1413-1424

Tre nya böcker

Att förlora en anhörig i hjärntumör

Boken består av fjorton anhörigas berättelser. Lennart Persson, överläkare och verksamhetschef inom neurosjukvården, och Christer Ewaldsson, specialistläkare inom neurologi, båda från Sahlgrenska, har bidragit med fakta kring hjärntumörer.



Sahlgrenskas kontaktteam för patienter med hjärntumör och deras närstående presenterar sitt arbete. Boken används redan inom internutbildningen. Den kan beställas på www.temo-dal.nu. Klicka på "Information för berörd vårdpersonal".

Hallå Eller!

Robert Bagiu insjuknade i cancer som 16-åring. Med en stor portion humor, fantasi och eftertanke låter Robert Bagiu oss ta del av de två sista månaderna i sitt liv i den här boken. Boken kostar 65 kronor och kan beställas på www.barn-cancerfonden.se



Rosa boken om bröstcancer

Hur kommunicerar vi med varandra? Vilket stöd får jag som bröstcancerpatient under behandlingen? Vilken symtomlindring kan jag få? Vilka komplikationer vara? Vilket psykiskt och socialt stöd kan jag få? Frågor som berör omhändertagandet av bröstcancerpatienter och som tas upp i Rosa boken om bröstcancer.

Boken har sin bakgrund i Cancerfondens engagemang för att stödja och hjälpa de patienter och närstående som drabbats av bröstcancer. Den är tänkt att utgöra ett komplement till informationen i landstingens vårdprogram för bröstcancer och som fokuserar på diagnostik och behandling.

– Boken vänder sig i första hand till sjukvårdspersonal, men vår förhoppning är att den dessutom ökar kunskapen och inspirerar dem som behandlas för bröstcancer, deras anhöriga och övriga med intresse för dessa frågor, säger professor Peter Nygren, Radiumhemmet, redaktör för boken tillsammans med Yvonne Brandberg och en av de 15 författarna.

Rosa boken om bröstcancer kan beställas på www.cancerfonden.se/butiken



Nationell konferens om vårdforskning i cancervården

Den 9 mars 2006 inbjuder Nätverket för vårdforskning i cancervården till en konferens, vars syfte är att stimulera samverkan mellan forskare och underlätta multicenterstudier. Konferensen kommer att hållas i Sjuksköterskornas hus i Stockholm. Forskare från alla professioner med ett tydligt fokus på vårdforskning i cancervården är välkomna. Inbjudan med anmälningsblankett skickas ut i januari 2006. Kontaktperson för konferensen är Birgitta Johansson, Uppsala universitet (birgitta.johansson@onkologi.uu.se).

Kontaktperson för Nationellt nätverk för vårdforskning i cancervården är Inga-Lill Koinberg, FOU/U, sjukhuset i Varberg (inga-lill.koinberg@lthalland.se)

Rättelse

Förra numrets artikel av Arne Östman om tyrosinkinashämmare innehöll ett tryckfel. Avastin/bevacizumab verkar genom att blockera VEGF (inte EGF), vilket också angavs på andra ställen i artikeln.

Divisionschef Svante Baehrendtz slutar

Divisionschefen för onkologi och hematologi på Karolinska Universitetssjukhuset, Svante Baehrendtz, har beslutat att lämna sin post och övergår till uppgifter inom sjukhusets chefläkarorganisation. Verksamhetschefen för divisionens hematologiska klinik, Per Ljungman, träder in som tillförordnad divisionschef. Per Ljungman kommer därmed bland annat att koordinera processen för att rekrytera en ny verksamhetschef för den onkologiska kliniken, där Margareta Randén nu är tillförordnad chef. Ansökningstiden gick ut den 20 januari.

Särläkemedel rekommenderat för godkännande inom EU

EU:s kommitté för särläkemedel (Committee for Orphan Drug Medicinal Products, COMP) har rekommenderat godkännande inom EU av ZD6474 (Zactima) som särläkemedel för behandling av patienter med medullär sköldkörtelcancer. Slutligt avgörande förväntas från EU-kommissionen i början av 2006. Det meddelar AstraZeneca.

ZD6474 är en behandling som ges oralt en gång dagligen. Den har selektiv verkan mot viktiga signalvägar som har betydelse för tumörens tillväxt och spridning, bland annat signaler till receptorn för kärlväggarnas tillväxt (VEGF) och till receptorn för epidermal tillväxt (EGF). ZD6474 hämmar också RET-kinas, som stimulerar tillväxt och överlevnad för vissa tumörer och som anses vara en viktig signalväg i samband med medullär sköldkörtelcancer.

Hon hade
bröstcancer.

Hon fick tamoxifen.
Vad händer sen?



Risken för recidiv kvarstår efter fem års adjuvant behandling med tamoxifen.¹ Nu finns ett behandlingsalternativ som minskar risken för återfall för kvinnor med bröstcancer som fått adjuvant behandling. Enligt resultat från MA-17-studien minskar risken för recidiv med 42% för de patienter som behandlas med letrozol efter avslutad behandling med tamoxifen i fem år (relativ riskreduktion, HR=0,58 (95% CI: 0,45–0,76) p=0,00003.² *

Femar (letrozol) är godkänt som förlängd adjuvant behandling vid hormonberoende tidig bröstcancer hos postmenopausala kvinnor som tidigare behandlats med standard adjuvant tamoxifenbehandling i 5 år. För vidare information, se www.fass.se

1. "Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials" Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Lancet 2005;365:1687-1717. 2. Produktresumé Femar. SPC 2005.

* Absolut riskreduktion 6% (p=0,001)

Femar[®]
(letrozol)

 **NOVARTIS**
ONCOLOGY

Novartis Läkemedel | Box 1150 | 183 11 TÄBY
Tel 08-732 32 00 | Fax 08-732 32 01 | www.novartis.se

Kombination av kända läkemedel bättre mot leukemi

Under fjolårets hematologmöte, American Society of Hematology, i december i USA (se också sid 54-57) presenterade Dr Catovsky från London resultat från en stor engelsk multicenterstudie (UK LRF CLL4). Studien visar att en kombination av fludarabin (Fludara) och cyklofosfamid, båda väl kända sedan tidigare, är betydligt effektivare än det äldre klorambucil (Leukeran).

Klorambucil har fram till i dag av många ansetts vara standard som första behandling av kronisk lymfatisk leukemi (KLL). Resultatet av UK-studien gör att detta med stor sannolikhet kommer att förändras. I studien har man behandlat patienter med antingen klorambucil, fludarabin eller fludarbin i kombination med cyklofosfamid.

Cancerfonden delar ut drygt 300 miljoner 2006

Cancerfondens forskningsnämnd finansierar 425 forskningsprojekt med 256 miljoner kronor under 2006. Projektet omfattar experimentell forskning, klinisk forskning och vårdforskning. Totalt kommer Cancerfonden att dela ut drygt 300 miljoner kronor till cancerforskningsprojekt, vårdutvecklingsprojekt, cancerforskartjänster och stipendier med mera under 2006.

Av 419 projektansökningar beviljades 172. Dessutom får 253 tidigare beviljade forskningsprojekt fortsatt stöd. Totalt kommer Cancerfonden att finansiera 425 forskningsprojekt under 2006. – Tack vare det enorma stödet från givare, både privatpersoner och företag, kan vi ge stöd till så här många högkvalitativa forskningsprojekt, säger Bengt Westermarck, ordförande i Cancerfondens forskningsnämnd. – Drömmen vore att kunna finansiera alla högkvalitativa projekt, men vi tvingas prioritera hårt. Det finns många bra projekt som vi inte har möjlighet att stödja. Regional fördelning av projekten (miljoner kronor): Stockholm 119, Uppsala 44, Lund 40, Göteborg 26, Umeå 20, Linköping 7 och Örebro 0,8 miljoner kronor.

Ung forskare får prestigepreis

Cancerforskaren Thomas Helleday har tilldelats årets Eppendorf Young European Investigator Award. Han får priset för sin banbrytande upptäckt av en ny behandlingsmetod mot ärftlig bröstcancer.

Thomas Helleday är en av de framgångsrika forskare som Cancerfonden stöder. Resultaten av den forskning som 34-

årige Helleday nu får pris för publicerades i Nature i våras. Thomas beskrev även metoden i en artikel i Onkologi i Sverige nr 1 2005. Priset på 15 000 euro ges till "en enastående europeisk forskare inom det biomedicinska området" som dessutom ska vara under 35 år.



Prisutdelning på Riksstämman 2005

Elisabet Lidbrink avgående vetenskaplig sekreterare och ny vice ordförande i Svensk Onkologisk Förening förrättade prisutdelning på Läkarsällskapets riksstämma.

Prisade postrar och föreläsningar

Första pris på 6000 kronor för bästa poster tilldelades Ulla Blom Goldman, Södersjukhuset, Stockholm. Hennes poster handlade om strålbehandling och bröstcancer.

Tre postrar delade andra priset på vardera 2 000 kronor. Elisabeth Hamrin för en poster där jämförelser gjorts mellan vård på Vidarkliniken och konventionell onkologisk vård. Cecilia Börjesson, Alvesta och Hans Thulesius, Växjö för en poster som visade vad som hänt med colorectalcancerbehandling efter införande av en onkologisk klinik i Kronobergs län.

Den tredje postern av Karin Papworth, Umeå, handlar om erythropoetin i serum hos njurcancerpatienter. Priset för bästa föreläsning på 3 000 kronor gick till Dorte Pedersen. Föreläsningen handlade om extern strålbehandling av prostatacancer och verifikation av prostatans läge med guldorn.

Pfizer var sponsor för priserna för bästa föreläsare och bästa poster.



Ulla Blom Goldman



Hans Thulesius



Karin Papworth



Dorte Pedersen



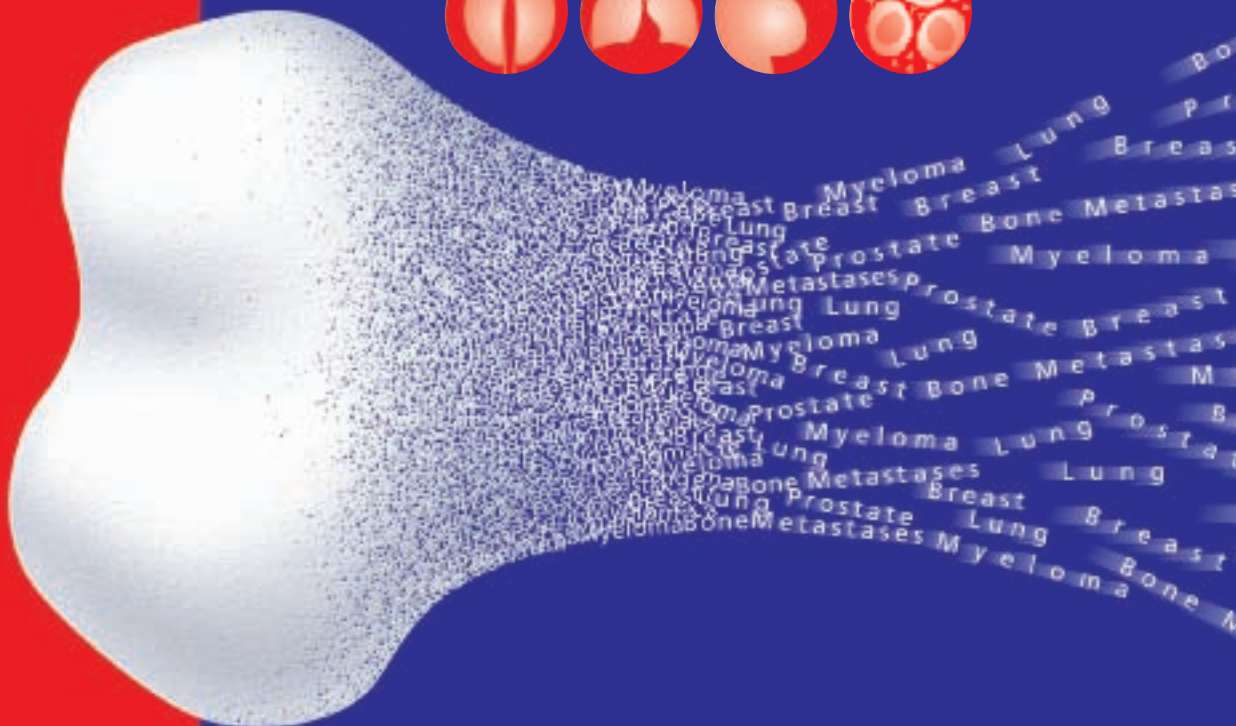
Mer pengar än någonsin till barncancerforskning

Barncancerfondens styrelse har beslutat att anslå ytterligare 57 miljoner kronor till barncancerforskning. Det är den mest omfattande anslagsutdelningen i Barncancerfondens historia. I och med beslutet har Barncancerfonden, som är den i särklass största finansiären av barncancerforskning i Sverige, fördelat närmare 640 miljoner kronor i forskningsanslag och finansiering av forskartjänster sedan starten 1982.

– Barncancerfondens vision är att alla barn som drabbas av cancer ska bli friska och vi vet att forskningen har en avgörande betydelse för hur fort utvecklingen går framåt, säger Barncancerfondens styrelseordförande Johan Hederstedt. Därför känns det mycket tillfredsställande att kunna fatta beslut om att fördela mer pengar till forskningen än vi gjort någonsin tidigare.

Av 133 ansökningar beviljades 66 forskningsprojekt anslag på mellan ett och tre år med start 2006. Av totalsumman fördelas 48 miljoner till biomedicinsk forskning och 9 miljoner till vårdforskning.

Anslagen fördelas sig över landet enligt följande (miljoner kronor): Stockholm 24,6, Lund/Malmö 13,6, Uppsala 11,7, Göteborg 4,2, Umeå 1,9, övriga 1,2 miljoner kronor.

[illegible]

NYTT HOPP FÖR LUNGANCERPATIENTEN

Lungcancer har en svart stämpel på sig. Men under 90-talet har överlevnaden äntligen visat en förbättring. Docent **Ola Brodin** är övertygad om att nästa decennium kommer att föra med sig kanske en fördubbling av överlevnaden eller mer. Här ger han en lägesrapport över nya behandlingar och puffar för att föra upp lungcancersjukdomarna på agendan på ett bättre sätt.

Cancer är en skrämmande metafor. När pastor Åke Green kritiserar partnerskap bland homosexuella och talar om "en cancersvulst på samhällskroppen" leder det direkt till domstol. Ingen tvekar om att han menar något mycket, mycket negativt.

Men det finns cancer och det finns cancer. Hade pastor Green talat om en basalcellscancer på samhällskroppen hade åtminstone de något så när initierade insett att hans inställning till homosexualitet inte var tvärnegativ och att det finns ett gott hopp om bot och bättring.



Hade han däremot talat om lungcancer så hade i stort sett alla förstått att han menade något obotligt. Lungcancer är i hög grad sinnebilden för lidande och död både för patienter och de flesta läkare. Men det har börjat hända saker. Lungcancer kan botas, redan nu botas flera hundra patienter årligen i Sverige.

Man måste starkt ifrågasätta pastor Greens kristliga sinnelag. Man måste också starkt ifrågasätta den alltför vanliga uppgivenheten gentemot lungcancer.

HÖGST PÅ TIO I TOPP

Cirka 2 800 personer drabbas årligen av lungcancer i Sverige och något färre dör av sjukdomen¹. Incidensen, antalet insjuknade per tidsenhet, varierar kraftigt men är högst i västvärlden (bild 1). Men utvecklingsländerna är starkt på väg, inte minst under inflytande av en intensiv reklam från tobaksbolagen, eftersom deras rekrytering av nya rökare har bromsats i västländerna och mortaliteten hos deras gamla kunder är hög.

Globalt dör 1,2–1,4 miljoner människor av lungcancer, vilket placerar den högst på tio i topplistan över cancerrelaterade dödsfall².

Femårsöverlevnaden i Sverige ligger vid cirka 13 procent i dag. Just femårsöverlevnad används ofta som mått på botande, eftersom de allra flesta återfallen kommer inom ett par år. Men den varierar kraftigt, och är högst i USA och någ-

ra länder i Europa, bland annat Frankrike (cirka 15 procent). Det ska jämföras med en överlevnad i östeuropeiska länder på 6–7 procent.

Den svenska överlevnadsstatistiken vid cancersjukdomar från 60-talet och framåt har visat en klar förbättring av överlevnaden för de flesta former, men lungcancer utgjorde länge ett sorgligt undantag³. Under 90-talet uppvisar också lungcancer en antydd förbättring, i absoluta tal bara några få procent, men relativt sett en förbättring med cirka 20 procent hos män och 30 procent hos kvinnor (bild 2 och bild 3).

Lungcancersjukdomarna är som nästan alla vet starkt kopplade till tobaksrökning. Det finns dock en skillnad mellan olika typer av lungcancer. För skivepitelcancer och småcellig lungcancer är 95 procent eller fler av de som insjuknar rökare eller före detta rökare, för

ANTAL INSJUKNADE I LUNCANCER GLOBALT

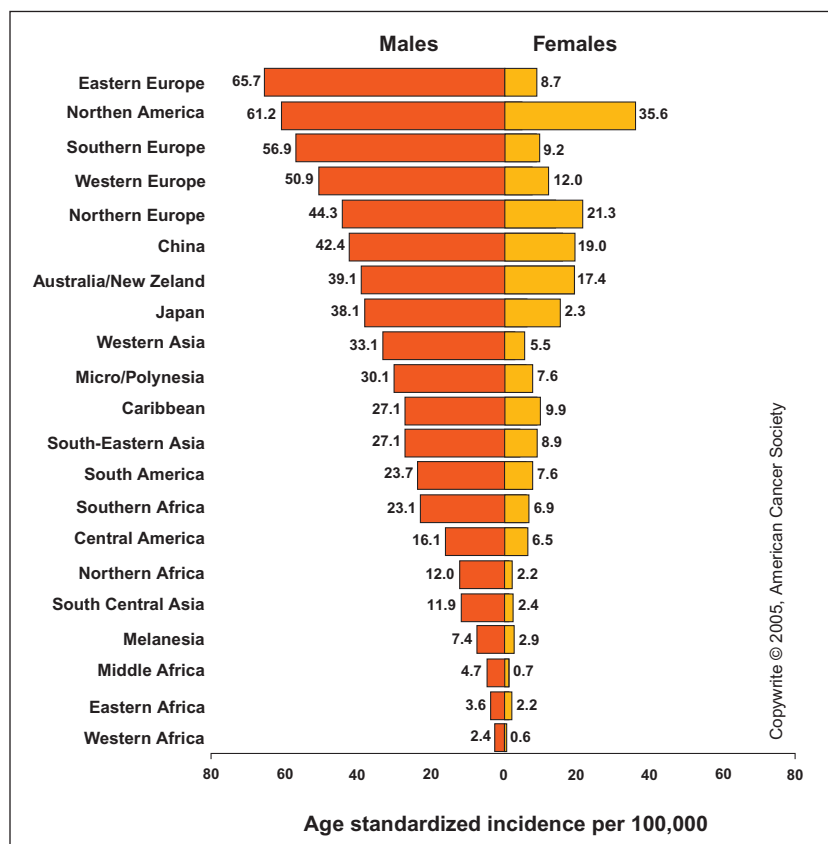


Bild 1. Incidensen (antal insjuknade per 100 000 och år) varierar kolasalt mycket och speglar främst rökvanorna i olika delar av världen och hos män och kvinnor. Under de närmaste decennierna kommer mönstret att ändras när den minskade rökningen i i-länderna och ökade i u-länderna slår igenom.

ÖVERLEVNADEN VID LUNCANCER FÖR SVENSKA KVINNOR FRÅN 60- TILL 90-TALET

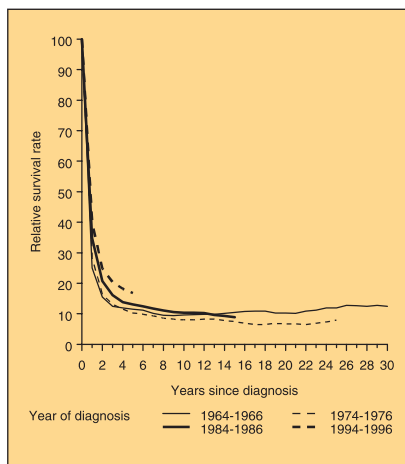


Bild 2. Under 90 talet har överlevnaden för svenska kvinnor tydligt förbättrats jämfört med tidigare (Acta oncologica, ref 3).

ÖVERLEVNADEN VID LUNCANCER FÖR SVENSKA MÄN FRÅN 60- TILL 90-TALET

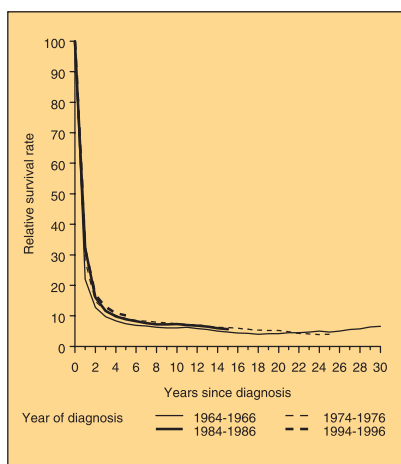


Bild 3. För män har inte överlevnaden ökat lika tydligt som för kvinnor, men vid en noggrannare granskning syns även här en förbättring (Acta oncologica, ref 3).

© Acta Oncologica Volym 42, 2003, nr 7, sid 646

adenocarcinom är 70–80 procent rökare medan en mer ovanlig form, bronkioalveolär lungcancer, är kopplad till rökning endast hos cirka hälften av patienterna, och det är en grupp som ökar.

MÄN RÖKER MINDRE

Rökning bland män i Sverige har gått ner kraftigt under de senaste decennierna. En färsk siffra säger att bara 15 procent av männen nu röker jämfört med 36 procent 1980⁴. Sedan sjuttioalet har svenska män tagit intryck av informationen om rökningens farlighet och med en fördröjning på ett par decennier har incidenskurvan för lungcancer börjat vika nedåt så att den nu hör till de lägsta i världen.

En sannolik förklaring till detta är att män i högre grad än kvinnor konsumerar sin tobak som snus vilket innebär att lungorna slipper exponering för carcinogener. Detta innebär dock inte att snus är nyttigt vilket var ungefär vad Swedish Match nyligen upprört hävdade, gentemot en rapport från Folkhälsoinstitutet som påstod att snus ökade risken för cancer och hjärtsjukdom. Att inte tobaksföretagen lär sig?

Jag har ett mycket tydligt minne från min mottagning för några år sedan av en äldre man som presenterade en gingivalcancer (cancer i tandköttet) just där han brukade förvara sin prilla, så mig kom-

mer Swedish Match inte att kunna övertygga om att snus inte är farligt.

Kvinnor har tydligen haft svårare att ta till sig informationen om rökningens vådor och har minskat sin rökning mindre och senare än männen. Omkring 17 procent av kvinnorna röker numera, mot 29 procent 1980. Eftersom kvinnor är

» Lungcancer är i hög grad sinnebilden för lidande och död för både patienter och de flesta läkare. Men det har börjat hända saker. «

känsligare för rökning än män avspeglas detta i en stigande lungcancerincidens, som dock bör sjunka under de närmaste decennierna.

Även om det alltså totalt sett är flest män som får lungcancer, cirka 55 procent, så dominerar kvinnorna nu bland svenskar under 60 som får lungcancer. Kvinnor har dock, som vid många cancersjukdomar, en bättre överlevnad. Femårsöverlevnaden bland kvinnor är nu cirka 16 procent medan den bland män är cirka 10 procent¹.

Det har också skett gradvisa förändringar när det gäller fördelningen mellan olika lungcancerhistologier. Adenocarcinomen ökar medan skivepitelcancer och småcellig lungcancer minskar. I vilken mån minskningen beror på en sann förskjutning mellan de olika cancer typerna eller om det är patologerna som ändrat kriterierna för vad som är det ena eller det andra är svårt att säga, men hursomhelst klassas allt fler som adenocarcinom.

Eftersom 20–30 procent av patienter med adenocarcinom inte är rökare eller har rökt och denna histologiska grupp ökar så kanske man kan misstänka att det också finns någon annan carcinogen av ökande betydelse som vi i dag inte vet vad den är.

BÄTTRE UTREDNING OCH KIRURGI

För ett optimalt behandlingsresultat är det viktigt med en korrekt diagnos och stadiindelning av tumörerna. Många tumörer är svåra att nå bronkoskopiskt men där har ultraljudsledd fin nålspunktion antingen via luftvägarna (endobronchial ultrasonography, EBUS) eller via matstrupen förbättrat chansen att få adekvat tumörmateri^{5,6}.

För stadiindelningen är CT (datortomografi), med sin anatomiska skärpa alltså det viktigaste hjälpmedlet. Men PET (positronemissionstomografi) har visat sig innebära fördelar, både när det gäller kartläggning av mediastinum (området mellan lungorna) och av resten av kroppen i sökandet efter fjärrmetastaser. Främst gäller detta patienter där misstanken om spridning är hög och där CT inte gett något säkert besked, eftersom PET har högre sensitivitet och specificitet än CT.

Det finns dock en klar risk för falskt negativa resultat för vissa cancerformer, främst bronkioalveolär lungcancer och carcinoider och för falskt positiva resultat på grund av främst inflammation. Tillägg av PET till övrig rutinutredning har i en del studier ändrat stadiindelningen⁷, oftast påvisat metastaser som CT missat och därigenom ändrat behandlingsindikationen från kurativ (botande) till palliativ (lindrande). Det har inneburit att operation eller högdosstrålning, med de risker detta innebär, inte givits.

Hos en mindre grupp har PET däremot inneburit "downstaging" och chans till kurativ behandling.

Integrerad PET/CT innebär en ytterligare förbättring i diagnostiseringen av mediastinala lymfkörtlar och i en studie där PET enbart och CT enbart jämfördes med PET/CT påverkade den fusionerade bilden behandlingen hos 28 procent av patienterna⁸. Dessutom ger PET/CT utsökta bilder för targetinritning vid lungcancer (bild 4).

Den gradvisa förbättringen av preoperativ utredning och postoperativt omhändertagande inom kirurgin har inneburit vinster också för lungcancerkirurgin. Pulmektomi, att operera bort en lunga vid operation, är dock allttjämt ett ingrepp förknippat med signifikant mortalitetsrisk. Tithålskirurgi (Video assisted surgery, VATS) kan ibland användas också för att operera lungcancer och har inneburit en mindre traumatisk kirurgi för utvalda patienter⁹.

Kirurgisk kartläggning av mediastinum, där prov tas systematiskt från olika stationer, rekommenderas av det Europeiska thoraxkirurgsällskapet (ESTS) som för närvarande utarbetar rekommendationer liknande det amerikanska¹⁰ men detta har inte slagit igenom överallt. Förutom att det om det genomfördes konsekvent sannolikt skulle innebära ett lyft för prognostiken finns det också resultat som talar för att det i sig har en livsförlängande effekt¹¹.

Den adjuvanta kemoterapien vid kurativt syftande lungcancerkirurgi har inneburit en klar vinst och beskrivs på annan plats (se artikel sidan 24).

STRÅLNING I TRE DIMENSIONER

Strålbehandlingstekniken har under de senaste två decennierna utvecklats kraftigt främst genom att kurativt syftande

behandling numera planeras tredimensionellt och att target, målområdet, begränsas till att enbart omfatta tumören och angripna lymfkörtlar medan man tidigare rutinmässigt inkluderade hela mediastinum. Detta innebär att dosen till omkringliggande organ, frisk lunga, hjärta, ryggmärg och matstrupe kan begränsas.

Detta är av stor betydelse för minskning av toxicitet, inte minst letal toxicitet. Värdet av postoperativ strålbehandling efter radikal kirurgi har undersökts i många studier och i de flesta fall har man funnit en minskad frekvens lokalrecidiv, lokala återfall.

En metaanalys av alla randomiserade studier presenterades för några år sedan.¹² Postoperativ radioterapi-studien (PORT), som också den visade att postoperativ strålning signifikant minskade antalet lokalrecidiv men att det samtidigt försämrade femårsöverlevnaden. Den rimliga förklaringen till detta är att åtskilliga postoperativt bestrålade patienter avled av biverkningar, och att letala biverkningar måste ha varit så allmänt förekommande att de helt eliminerade fördelarna av att slippa lokalrecidiv.

Majoriteten av de studier som ingick i PORT-studien var av äldre datum utan 3D-planering och begränsning av strålfälten. En studie i vilken modern strålbehandlingsteknik skulle tillämpas skulle kanske komma till ett annat resultat än PORT-studien, men för närvarande ges inte postoperativ strålning till radikalt opererade patienter främst på grund av PORT-studiens resultat.

En svensk innovation inom radioterapiområdet är den stereotaktiska strålbehandlingen (SRT), där Sverige har stolta traditioner i form av Leksells koboltkula för bestrålning av främst hjärntumörer. SRT har utvecklats vid Radiumhemmet,

och den innebär att patienten placeras i en speciell låda som ger möjlighet till säkrare positionering och med en anordning för att minimera diafragmaandningen (och därigenom öka revbensandningen).

Det minskar tumörens rörelser vid andning, så att targetområdet kan begränsas något. Strålningen ges sedan från flera håll, oftast 5–7, och beroende på tumörens lokalisering i förhållande till riskorganen kan strålningen också ges snett uppifrån eller nerifrån, inte bara i ett plan, planart, vilket är det vanliga vid konventionell strålbehandling.

MINSKADE BIVERKNINGAR

Strålfälten centreras i tumören och det går att med endast 3–4 fraktioner uppnå en biologiskt mycket hög dos till exempel med fraktioneringen 3x15 Gy, (Gy=gray, enhet för stråldos), med en mycket begränsad belastning på närliggande vävnader. SRT lämpar sig dock inte för mycket stora tumörer och måste också användas med stor försiktighet i mediastinum.

Nyligen presenterades resultat med SRT från Japan där metoden hade använts vid behandling av resektabla tumörer (möjliga att operera bort) där patienten av medicinska skäl inte kunde opereras eller vägrade att bli opererad. Överlevnaden var lika god som vid kirurgi men med mindre biverkningar¹³, vilket indikerar att SRT kanske i framtiden kan ersätta kirurgi åtminstone för utvalda patienter. För närvarande planeras en studie i Norden där SRT skall jämföras med konventionellt fraktionerad strålbehandling.

Den grupp patienter, där kurativt syftande strålbehandling används i dag är vid lokalt avancerad sjukdom, tumörstadierna IIIA och IIIB, där den vanligaste orsaken till att kirurgi inte används är spridning till mediastinala lymfkörtlar. Under åttiotalet inleddes studier där man också gav några cykler cytostatikabehandling före strålbehandlingen (ibland också efter). Bland annat genomfördes den första stora svenska multicentriska lungcancerstudien med detta koncept¹⁴. Mer om detta i texten om kemoterapi nedan.

Redan på sjuttioalet påvisades en gynnsam effekt av cytostatika vid småcellig lungcancer. På åttiotalet etablera-

PET- OCH PET/CT-BILD AV EN LUNGANCER

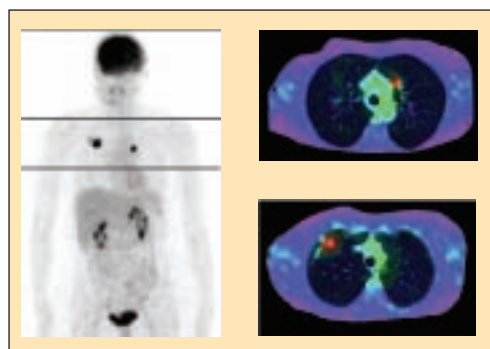


Bild 4. Här har man sprutat in glukos märkt med en speciell isotop av fluor, som skickar ut positroner (positivt laddade elektroner). Bilden (till vänster) visar var det finns mest glukos i bröstskogen. PET-bilder visar inte detaljerna i anatomin och är på det sättet mycket underlägsen datortomografi (CT). Moderna apparater kan kombinera PET och CT (till höger), där PET visar var i CT-bildens anatomiska karta tumören finns och vilka av alla lymfkörtlar som är angripna av cancer.

des det mesta av de nuvarande behandlingsprinciperna vid denna histologi, vilket innebär att patienterna bör erbjudas en kombination av 2–3 droger och totalt 4–6 cykler.

Under nittiotalet visade en metaanalys att strålbehandling bör ges mot primärtumören hos patienter med sjukdomen begränsad till brösthålan och profylaktisk hjärnbestrålning bör ges till patienter med komplett respons. De nya cytostatika, vilkas värde har visats vid icke-småcellig lungcancer, NSCLC, har dock inte inneburit något lyft vid småcellig lungcancer, SCLC, utom möjligen topotecan och paclitaxel som andra linjens behandling.

För några år sedan visade en japansk studie visserligen att cisplatin plus irinotekan gav en signifikant längre överlevnad än cisplatin och etoposid. Detta har dock inte kunnat verifieras i en studie från USA. Resultat från en skandinavisk studie med detta upplägg skall snart presenteras.

Det finns däremot flera studier som visat överlevnadsvinster bland annat vid dostät behandling, det vill säga att behandlingen ges med kortare intervall mellan kurerna, vilket är möjligt genom tillägg av tillväxsfaktorn för vita blodkroppar, G-CSF, men detta har ännu inte fått något genomslag i klinisk rutin. En sammanställning har gjorts av de 20 randomiserade studier som utförts rörande intensifiering av cytostatikaterapi vid småcellig lungcancer¹⁵. Intensifieringen hade skett på olika sätt: ökat antal kurer, högre doser eller kortare intervall mellan kurerna. Mer än tio kurer gav inte någon överlevnadsfördel men när det gäller minimering av antalet kurer är det enligt min åsikt mer svårbedömt. En studie har dock jämfört 4 eller 8 cykler och där fann man ingen förbättrad 2 års-överlevnad, men en längre medianöverlevnad (7,4 mot 9 månader)¹⁶.

Ett intressant resultat var att när de 9 studier som jämfört högre dos och kortare intervall slogs ihop var den genomsnittliga tvåårsöverlevnaden 19 procent högre (12 procent jämfört med 31 procent) hos dem som fått intensifierad behandling.

Fortsatta studier av värdet av intensifierad behandling är motiverade enligt författarna och jag kan inte annat än hålla med.

ICKE SMÅCELLIG LUNCANCER

Vid icke-småcellig lungcancer hade cytostatika ända till slutet av åttiotalet ingen plats i den terapeutiska arsenalen. Flera studier genomfördes dock rörande både adjuvant behandling, som tillägg till strålbehandling och hos patienter med spridd sjukdom. Vissa studier visade en signifikant fördel med cytostatika, vissa inte.

Alla randomiserade studier studerades i den metaanalys som refererades ovan, vid mitten av 90 talet¹⁴. Adjuvant behandling efter kirurgi visade inte nå-

» Lungcancer kan botas, redan nu botas flera hundra patienter årligen i Sverige. «

gon överlevnadsvinst, utom när det gällde modernare studier där cisplatin ingick. Flera stora studier har genomförts med platinumbinationer och i dessa har man sammanfattningsvis kunnat påvisa en signifikant överlevnadsfördel för adjuvant behandling, vilket närmare beskrivs på annan plats.

Cisplatin tillsammans med ytterligare någon drog som tillägg till strålbehandling vid sjukdom i stadium III gav enligt metaanalysen en förlängning av femårsöverlevnaden från 2 till 4 procent. Inte mycket i absoluta tal, men relativt sätt en fördubbling.

Fortsatta studier har visat att cytostatikabehandling samtidigt, konkomitant, med strålbehandling är bättre än om behandlingarna ges efter varandra, sekventiellt. I dag ges i Sverige vanligen 2–3 cykler av någon cisplatinkombination varefter strålbehandling ges med konkomitant cytostatikabehandling.

Hur den konkomitanta behandlingen skall ges, som en liten daglig dos, en större dos en gång i veckan eller i fulldos vid ett tillfälle under strålperioden är inte visat. Alla tre uppläggen har prövats vid olika institutioner i Sverige. Den jag känner bäst till genomfördes som en fas I-II-studie för att pröva ut maximalt tolerabel daglig dos av Taxol.

Vi har nu femårsuppföljning på dessa patienter och i den grupp på 20 patienter som fick en högre daglig dos Taxol är femårsöverlevnaden drygt 20 procent. En studie med veckovis behandling i Stockholm och en med fulldos en gång under strålbehandlingen i Göteborg har visat ungefär samma överlevnadssiffror. En multicentrisk svensk studie har genomförts där randomisering har skett mellan dessa tre behandlingsmodeller och vi avvaktar nu med spänning resultatet av studien.

Vid spridd sjukdom fann man i metaanalysen en signifikant överlevnadsfördel av cytostatika i form av cisplatin-kombinationer jämfört med best supportive care. Medianöverlevnaden ökade från cirka 4 till cirka 6 månader. En svensk studie där gemcitabin som enda drog jämfördes med kombinationen carboplatin plus gemcitabin visade en överlevnadsfördel för kombinationen.

PALLIATIV CYTOSTATIKABEHANDLING

Ett stort antal studier har jämfört olika kombinationer, främst cisplatin plus vinorelbin, cisplatin plus docetaxel, carboplatin plus paclitaxel och cis- eller carboplatin plus gemcitabin för att finna en segrare. Studierna har väsentligen visat att kombinationerna är ganska jämförbara när det gäller hela patientpopulationer både vad gäller antitumoral effekt och biverkningar. Medianöverlevnaden ligger med dessa kombinationer lite högre, vid cirka åtta månader jämfört med vad de gjorde med de droger som användes inom metaanalysen.

De fyra drogerna paclitaxel, docetaxel, gemcitabin och vinorelbin har olika verkningsmekanismer. Paclitaxel och docetaxel är mitoshämmare, liksom vinorelbin som dock fungerar via en annan mekanism medan gemcitabin är en hämmare via syntesfas. Därför borde det finnas förutsättningar för att någon av drogerna ska visa sig vara bästa medicin för den individuella patienten, men företagens intresse för att finna markörer för gynnsam effekt av sin egen drog verkar vara ytterst begränsat.

Studierna har i stort sett enbart gått in för att påvisa de mycket begränsade skillnader mellan drogerna som kan påvisas vid studier av hela populationer.

I dag bör patienter med avancerad icke-småcellig lungcancer som är i gott



Rekommenderad lindring vid långvarig svår opioidkänslig smärta såsom smärta vid cancer

Dolcontin® (morfinsulfat) har indikationen långvarig svår opioidkänslig smärta såsom smärta vid cancer.¹ Dolcontin rekommenderas av 20 av 25 läkemedelskommittéer i Sverige.²

Dolcontin finns som depottabletter och depotgranulat för mixtur med 12 timmars effekt samt Dolcontin Unotard med 24 timmars effekt. Beställ uppdaterad produktbroschyr samt patientinformation av Pfizer AB, telefon 08-550 520 00.

DOLCONTIN®

morfinsulfat

Dolcontin/Dolcontin Unotard (morfinsulfat)

Styrkor: Dolcontin depottabletter (12-timmars effekt) 5, 10, 30, 60, 100 och 200 mg.

Dolcontin depotgranulat (12-timmars effekt) 20, 30, 60 och 100 mg.

Dolcontin Unotard (24-timmars effekt) 30, 60, 90, 120, 150 och 200 mg.

Indikation: Långvarig svår opioidkänslig smärta såsom smärta vid cancer.

För komplett information: www.fass.se

1. www.fass.se 2. www.rek-listan.nu

Beroendeframkallande medel.

❖ △ R Iakttag största försiktighet vid förskrivning av detta läkemedel.

Narkotiskt analgetikum

❖ △ R

N02A A01

Pfizer AB. Telefon 08-550 520 00.
Fax 08-550 520 10. www.pfizer.se

pfizer

SIGNALVÄGEN VIA EGFR FRÅN CELLMEMBRANET TILL CELLKÄRNAN

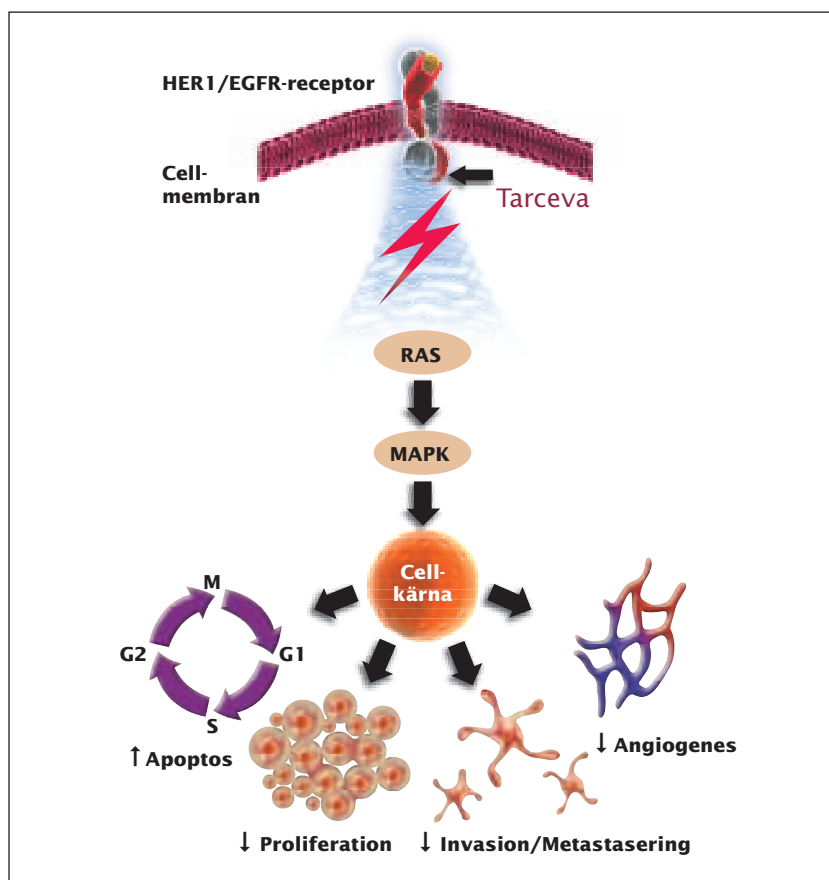


Bild 5. Två EGF-receptorer i cellmembranet, som tagit emot själva faktorn, EGF, bildar ett par. Då aktiveras en del av molekylen som sitter på insidan av cellmembranet, tyrosinkinasdelen. Den aktiverar i sin tur nya proteiner, RAS, MAP-kinaser, varav det finns flera och signalen når till slut cellkärnan där cellproliferation aktiveras liksom flera andra aktiviteter. Hämmare av tyrosinkinaset som Tarceva stoppar signalen mot cellkärnan.

eller hyggligt performancestatus enligt WHO-skalan (WHO 0, 1 eller 2) erbjudas palliativ cytostatikabehandling och rekommendationen är 4 cykler. Det ger en förlängning av medianöverlevnaden på 2–4 månader, men medianöverlevnad är i dessa sammanhang ett något oräddvist mått på effekt.

Enstaka patienter kan svara mycket bra och uppnå flera års överlevnad medan behandlingen är helt ineffektiv på vissa patienter. Det finns också studier som visar att cytostatika ger för hela populationen en bättre livskvalitet och till och med minskar sjukvårdskostnaderna.

För den enskilda patienten finns dock inte någon garanti eftersom några prediktiva markörer för behandlingseffekt inte finns. Hos en begränsad del av patienterna kommer därför cytostatikabehandlingen att enbart ge biverkningar och inga vinster.

När det gäller andra linjens behandling har en nordamerikansk studie visat att docetaxel i dosen 75 mg/m² förbättrar överlevnadschansen något. En nyare studie har visat att premetrexed har lika god effekt som docetaxel i en andra linjen-situation, men ger mindre biverkningar.

Sammanfattningsvis har det senaste decenniets studier visat att cytostatika är av värde både i tidiga stadier av NSCLC som adjuvantbehandling, som tillägg till strålbehandling vid lokalt avancerad sjukdom och som palliativ behandling vid spridd sjukdom.

Användandet av cytostatika vid NSCLC har ökat mycket kraftigt under nitio-talet. Simultant med detta finner man en ökning av femårsöverlevnaden. Om denna förbättring mest beror på ökad cytostatikaanvändning eller om den förbättrade strålbehandlingen och kirurgin också spelar en roll är oklart. Sannolikt

är det ett samspel, där jag dock skulle tro att cytostatikan har den största betydelsen.

MÅLRIKTADE BEHANDLINGAR

Behandlingar som specifikt inriktar sig på ett mål som är viktigt för tumörens förmåga att existera, tillväxa eller sprida sig har utvecklats under de senaste åren. Det är sannolikt bara en tidig början inom ett område som troligen kommer att utvecklas mycket snabbt under de närmaste åren. Sannolikt kommer det också att leda till att vi får effektivare mediciner med färre biverkningar, men där det blir nödvändigt att i hög grad individualisera behandlingen.

När det gäller icke-småcellig lungcancer har två typer av behandlingar redan visat sig vara värdefulla, dels behandling mot den epidermala tillväxtfaktorreceptorn EGFR, dels mot angiogenesstimuleraren VEGF.

Den epidermala tillväxtfaktorn EGF bildar tillsammans med dess receptor EGFR ett system som kan fungera som en autokrin, självdrivande, loop eftersom tumörceller både kan producera EGF och har receptorer på sin yta. När ligan den EGF träffar sin receptor EGFR som har en extracellulär och en intracellulär del sker en dimerisering så att två EGFR glider ihop och i samband med detta aktiveras en tyrosinkinas som sitter intracellulärt.

Därifrån går sedan en signal via flera onkogener, RAS, RAF och MAP-kinaser som syftar till att starta flera processer, bland annat celledelning (bild 5). Många tumörer har en ökad mängd EGFR på sin yta. Förekomsten varierar mellan olika tumörformer, och det beskrivs att vid icke-småcellig lungcancer förekommer detta hos cirka 70 procent (40–80 procent) medan det är ännu vanligare vid till exempel huvudhalscancer, cirka 90 procent, och pancreascancer cirka, 95 procent.

För att bromsa denna stimulering till tumörtillväxt kan man antingen blockera EGF eller EGFR. Det som under senare år varit mest aktuellt är att blockera tyrosinkinaset i EGFR-dimeren med hjälp av imitinab (Iressa) eller erlotinib (Tarceva).

Dessa substanser är inte kemiskt helt lika och Tarceva är effektivt vid en lägre milligramdos än vad som behövs vid

Iressa. I kapplöpningen om att först täcka marknaden har också Tarceva lyckats avsevärt bättre än Iressa eftersom Iressa i senare studier lyckats betydligt sämre än sin konkurrent.

PREDIKTIV MODELL BEHÖVS

Tarceva däremot är nu godkänt som andra linjens behandling vid icke-småcellig lungcancer. Eftersom det totalt i populationen endast är cirka sex procent som svarar på substansen vore det ytterst angeläget att ha en prediktiv modell för att identifiera patienter som behöver medlet. Behandlingen är klart patientvänlig eftersom den ges peroralt och biverkningarna inte drabbar benmärgen. Vanligast är acneliknande hudutslag.

Hos vissa patienter kan dessa substanser ge en ren Lazarus-effekt – patienten tar sin säng och går – men i Tarcevastudien verkar det också som om respons och livsförlängande effekt inte behöver gå hand i hand. Vissa patienter tycks kunna få ett förlängt liv utan att man finner en tydlig respons. Detta är något som tycks kunna skilja målsökande behandling från cytostatikabehandling där respons och livsförlängning mer tydlig följs åt.

Responser tycks förekomma framförallt hos aldrigrökare, patienter med adenocarcinom, kvinnor och asiater. Livsförlängande effekt är dock ungefär lika hos både män och kvinnor, alla histologiska typer och vid olika stadier. Dock tycks det som om den livsförlängande chansen är bättre hos ickerökare än hos rökare.

Varför vissa tumörer svarar och majoriteten inte svarar är i dag inte säkert visat. En läkargrupp i Boston trodde att man funnit orsaken och att det var en mutation i kodon 19, 20 och 21 hos EGFR-genen¹⁷, vilket motsvarar tyrosinkinasedelen. Men en annan grupp i Denver anser att förklaringen är en annan: ett ökat uttryck av EGFR¹⁸. Vilka som har rätt, eller om bägge har rätt, är ännu inte bevisat. Men detta är av stor vikt för att veta vilka patienter som bör få denna behandling.

En intressant hypotes som kanske kan komma att utnyttjas kliniskt har nyligen beskrivits av gruppen i Denver. De har funnit att E-cadherin, en cellytemolekyl som har med kontaktinhibition att göra, är av betydelse för EGFR:s funk-

tion. Brist på E-cadherin är prognostiskt ogynnsamt och tycks öka en tumörs möjlighet att metastasera. Enligt Denvergruppen måste E-cadherin uttryckas för att tillväxthämning av tumören via blockad av EGFR ska fungera. Orsaken till att E-cadherin inte uttrycks kan vara en blockering av vissa gener via acetylering av histoner. Histoner är proteiner som omger DNA-trådarna och acetylering av vissa histoner gör att motsvarande del av DNA blir blockerad från transkription till RNA.

I dag finns det dock histondeacetylaser (HDA), som kan upphäva denna blockering. Vid många lungcancerlinjer är generna ZEB-1 och SNAIL som styr transkription av E-cadherin blockerade på grund av histonacetylering. Detta gör att E-cadherin inte uttrycks på tumörcellerna. Genom att förbehandla med en HDA-drog börjar E-cadherin uttryckas och lungcancer celler i odling har därigenom blivit mycket mer känsliga för EGFR-blockad. Man är nu på väg att testa detta koncept kliniskt.

Utvecklingen av de biologiska terapierna är mycket spännande, inte minst de potentiella möjligheterna att kombinera olika biologiska terapier.

HÄMNING AV ANGIOGENES

Ett annat sätt att angripa problemet är att blockera EGFR med en antikropp.

Denna antikropp, cetuximab, har en högre affinitet till receptorn än EGF. Antikroppen ges intravenöst en gång i veckan, vilket gör behandlingen lite krångligare än Tarcevabehandling.

I fas II-studien erhöles respons hos 53 procent av patienterna som fick cetuximab som tillägg till cisplatin och navelbin och hos 32 procent av dem som enbart fick cytostatikan. Cetuximab (Erbix) är nu på väg att studeras i en stor fas III-studie.

Hämning av angiogenes är ett koncept som angiogeneskonceptets fader Folkman utvecklade teoretiskt som en behandlingsmöjlighet vid cancer redan i början av 70-talet och sedan utvecklat i laboratorium och på kliniken. Han fann tidigt att om en tumör inte kan stimulera de närliggande kärlen att växa in i och försörja tumören med blod så blir den bara millimeterstor.

Läkning och tillväxt är ju synnerligen viktiga system och angiogenes är normalt noggrant reglerat av både stimulerande och blockerande substanser. En av de stimulerande substanserna, vaskulär endotelial tillväxtfaktor VEGF, är av betydelse för angiogenes i tumörceller (bild 6).

Blockering av VEGF via en antikropp, bevasizumab (Avastin) i kombination med cytostatika har visat sig förbättra överlevnaden signifikant hos pa-

ANGIOGENES, BLODKÄRLSNYBILDNING, I EN LITEN VÄXANDE CANCER

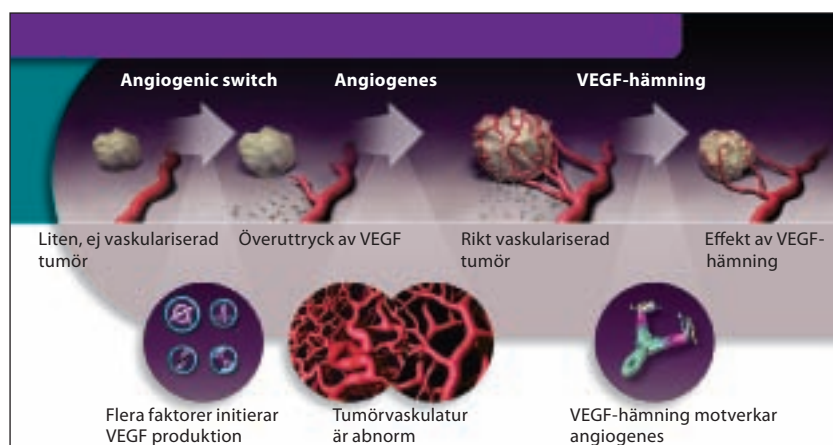


Bild 6. En upp till millimeterstor tumör kan klara sitt behov av näring och syre genom diffusion från kapillärer som ligger i omgivande vävnad. Kan den inte stimulera till inväxt av blodkärl, så blir den inte större. Hur vanligt det är med sådana tumörer är inte känt. Om tumören lyckas slå på transkription av gener, som kodar för viktiga angiogenesfaktorer, bland annat VEGF, så kan tumören tvinga närliggande kärl att knoppa av nya kärl som växer in i tumören. Tillgången till näring och syre ökar och nybildade tumörceller kan överleva och i sin tur dela sig. Om VEGF eller dess receptor VEGFR blockeras hämmas nybildningen av blodkärl och de blodkärl som finns i tumören minskar med följd att tillförsel av näring och syre stryps och tumörceller dör. Avastin är en antikropp till VEGF.

1. Bergers G, et al. Nat Rev Cancer. 2003; 3: 401-410. 2. McMahon G. Oncologist. 2000; 5 (suppl 1): 3-10. 3. Rosen LS. Cancer Control. 2002; 9 (suppl 2): 36-44. 4. Reimuth N, et al. Microsc Res Tech. 2003; 60: 199-207. 5. Kerbel R, et al. Nat Rev Cancer. 2002; 2: 727-739. 6. Jain K. Nat Med. 2001; 7: 987-989.

tienter med spridd icke-småcellig lungcancer. Det är en milstolpe. För första gången har en behandling kunnat höja medianöverlevnaden till över ett år vid spridd icke-småcellig lungcancer.

Gynnsam behandlingseffekt av VEGF-blockering vid icke småcellig lungcancer sågs främst hos män, ett resultat som inte ens Folkman vid direkt fråga kunde förklara. Eftersom Avastin också har en gynnsam effekt vid bröstcancer kan det knappast vara en könsfråga. En intressant och farlig biverkan av Avastin är kraftiga blödningar. Leta blödningar drabbade flera patienter med skivepitelcancer vid de tidiga prövningarna varför skivepitelcancer för närvarande är en kontraindikation mot användning av Avastin. Kanske är substansen i själva verket särskilt effektiv vid skivepitelcancer, bara man lär sig hantera problemet?

Proteasomer, proteinkomplex som katalyserar nedbrytning av proteiner, blev mycket aktuella i samband med förra årets Nobelpris. Proteasomer kan ses som cellens dammsugare, som fångar upp och destruerar cellens sopor. Ett stort antal proteiner syntetiseras av cel-

len, ofta för användning under mycket begränsad tid, och kan ha negativa effekter om de inte försvinner.

För att identifieras som sopa binds via enzymatiska system en lång proteintråd ubikvitin på de proteiner som cellen behöver bli av med. Emellertid kan tumörceller påverka detta system via ubikvitinering av proteiner som den normala cellen använder i sitt försvar mot maligna egenskaper. Hämning av proteasomer kan därigenom göra att dessa viktiga proteiner inte destrueras utan kan fungera som de ska och i sin tur hämma tumörcellen.

Vid malignt myelom ger hämning av proteasomer via bortezomib (Velcade) respons hos 25 procent av patienter med cytostatikaresistent sjukdom. Tidiga resultat av Velcade vid icke-småcellig lungcancer har visat lovande resultat.

Immunterapi vid cancer är ett snårigt område där förhoppningarna varit stora men framgångarna små. Bland annat studerades immunterapi vid icke-småcellig lungcancer redan i en metaanalys vid mitten av nittiotalet och man fann lovande effekter av vissa medel och vid vissa former av presentation av det immunstimulerande medlet. Kliniskt har detta dock inte slagit igenom.

Nu finns det dock indikationer på att nyare immunstimulerande medel kan vara effektivare och åtminstone två immunstimulerande medel är på väg ut i prövning i fas III-studier vid icke småcellig lungcancer.

PREDIKTIVA STUDIER SAKNAS

Det vi framförallt saknar i dag är rutinmetoder för att definiera en tumörs egenskaper, främst dess förmåga att växa infiltrativt och sätta metastaser och dess känslighet för olika terapier.

Det finns studier som indikerar att analys av genuttryck kan användas för

prognostisering (bild 7). Ett problem är att sådana studier ännu inte verifierats, vilket är nödvändigt för att de skall användas inom rutinsjukvården. Det finns också studier som indikerar att genuttryck kan användas för att prediktera risken för neutropeni vid behandling med paclitaxel.

Utvecklingen är lovande men än så länge finns det en besvärande brist på prediktiva test. Tumörbehandlingen bedrivs därför enligt "trial and error"-principen. Man prövar en drog som visat sig fungera lika bra som eller bättre än andra droger hos en hel patientpopulation, för det finns inga prediktiva test som kan säga vilken drog som är bäst för den individuella patienten.

För cytostatika, som har ett förhållandevis brett anslag, har det dock fungerat någotsånär bra, åtminstone i första linjens behandling. Men när det gäller andra linjens behandling och biologiska "målsökande" terapier är det en betydligt mindre andel av patienterna som har nytta av behandlingen, ofta mindre än 10 procent.

Dessa medel är också mycket dyra. Det ligger dessutom i läkemedelsföretagens intresse att maximera antalet patienter på vilka deras droger prövas. Det här leder redan nu till stora onödiga kostnader för samhället och onödiga biverkningar för många patienter.

Utvecklas inte de prediktiva metoderna så kommer kostnaderna snabbt att stiga, eftersom flera hundra nya medel lär ligga i läkemedelsföretagens pipelines, varav åtskilliga säkert även kommer att visa sig effektiva åtminstone hos en del patienter.

LUNGANCER – BORTGLÖMD SJUKDOM

För ett antal år sedan publicerade Läkartidningen en tabell över de stora folksjukdomarnas inflytande på sjuklighet och dödlighet. Man använde där ett nytt mått DALY, disease adjusted life years, att jämföra med det vanligare QALY, quality adjusted life years, där DALY mäter antalet år som faller bort inom en population på grund av sjukdom och död. I denna låg lungcancer på en dyster topplacering bland cancersjukdomarna och totalt på nionde plats (bild 8).

Trots att lungcancer alltså har ett större inflytande på svenska samhället än någon annan cancersjukdom har sjuk-

BEDÖMNING AV PROGNOSEN VID LUNGANCER VIA GENUUTTRYCK

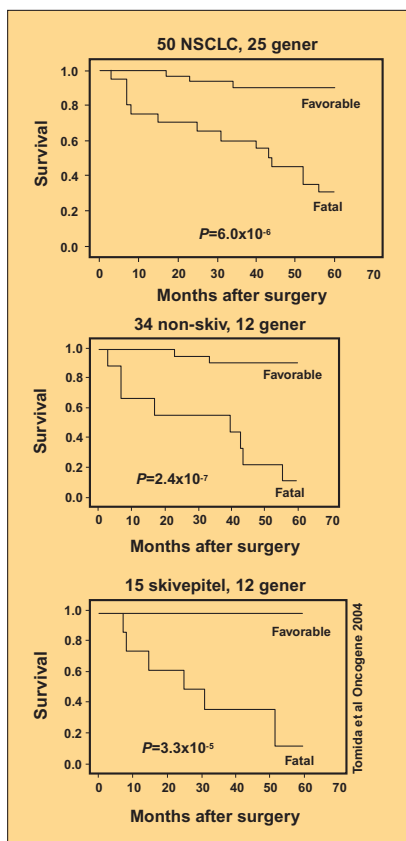


Bild 7. Människan bedöms ha drygt 30 000 gener. Det finns nu standardiserade metoder för att studera vilka gener som används hos vävnader av olika slag, till exempel tumörer. På ett par genchip kan man numera studera hela människans genom. Vid en sådan undersökning får man ett enormt omfattande resultat, som kräver avancerad dataanalys. Åtskilliga studier pekar mot att genanalys kan bli ett mycket värdefullt instrument för att analysera en tumörs egenskaper som till exempel känsligheten för olika terapier eller för prognosen.

SJUKDOMSBÖRDAN I SVERIGE

Diagnosgrupp	Kvinnor	Män
1. Ischemisk hjärtsjukdom	306	469
2. Depression och neuros	243	162
3. Cerebrovaskulär sjukdom	155	143
4. Demenssjukdom	140	77
5. Självtilflygade skador	44	104
6. Alkoholberoende	31	109
7. Astma och kroniskt obstruktiv lungsjukdom	63	68
8. Psykos utom schizofreni	57	57
9. Bronk- och lungcancer	38	66
10. Rygg- och nacksjukdom	47	52
11. Luftvägsinfektion	46	49
12. Hörselnedsättning	37	52
13. Trafikolyckor	27	57
14. Medfödd missbildning	40	44
15. Cancer i tjocktarm och ändtarm	41	42
16. Perinatale tillstånd och plötslig spädbarnsdöd	34	43
17. Diabetes	37	38
18. Bröstcancer	68	0
19. Fallskador	28	33
20. Blodmaligniteter	25	33
Totalt (alla diagnoser inklusive de 20 största)	2 444	2 233

Bild 8. Sjukdoms bördan, definierad som antalet förlorade år per 10 000 personer, i sjukdomsbetingad funktionsnedsättning eller för tidig död. Hjärt-kärlsjukdomarna och psykiska sjukdomar är de vanligaste orsakerna. På nionde plats, och först bland tumörsjukdomarna kommer tyvärr lungcancer med 104 förlorade år. På femtonde plats kommer tjock- och ändtarmscancer med 83 förlorade år och på artonde plats bröstcancer med 68 år. Trots detta är lungcancer bortglömd när Socialstyrelsen gör upp nationella riktlinjer för vården av de vanligaste tumörsjukdomarna. Läkartidningen volym 96, nr 8, 1999.

domen inte räknats in bland de "folkcancersjukdomar" för vilka Socialstyrelsen nu sammanställer Nationella riktlinjer för cancer. Riktlinjerna är en sammanfattning av hur utredning, behandling och vård skall ske, och som avser att skapa en grund för nationella och regionala vårdprogram och därigenom ge riktlinjer för beslutsfattare nationellt och regionalt att tillgodose resursbehoven.

För ett par år sedan hörde jag vid en cancerkongress i USA (ASCO) att en genomgång av cirka 150 olika tidningar, tidskrifter, radiostationer och TV-stationer visade att bröstcancer hade fått i särklass störst uppmärksamhet i medierna: Cirka 70 procent av allt som sades och skrevs om cancer rörde bröstcancer.

Helt övervägande var "positiva förebilder", vilket betydde patienter som det gått bra för. Lungcancer tog upp 10 procent av utrymmet, varav hälften rörde riskerna med tobaksrökning och den andra hälften väsentligen "negativa förebilder", patienter som det inte gick bra för.

Utan att ha gjort någon systematisk genomgång misstänker jag att förhållandena är ganska likartade för lungcancer i Sverige och jag kan inte påminna mig att jag har sett någon positiv förebild beskrivas i svenska medier. Eftersom drygt 350 personer av de som varje år får lungcancer i Sverige blir femårsöverlevare borde det inte vara omöjligt att hitta åtminstone någon att berätta om.

Det finns studier av ångest och oro hos olika grupper av cancerpatienter, som visar att lungcancer är en av de mest

ångestskapande diagnoser som en patient kan få. Den aspekten av sjukdomen kan vi inom sjukvården knappast sägas ha tillgodosett särskilt bra.

Därför är det också mycket välkommet att det nu finns en stödförening för patienter med lungcancer. Lungcancerpatienternas förening "Stödet" bildades för två år sedan. Föreningen syftar till att fungera som stöd för medpatienter men också till att lyfta fram lungcancerpatienternas behov och krav på samhällsinstitutioner, medier och forskningsstiftelser^{20, 21}.

Jag rekommenderar kollegor som träffar patienter med lungcancer att berätta om att föreningen finns, för att de som så önskar, både patienter och anhöriga, skall kunna få medmänskligt stöd från andra som varit i samma situation.

PROFESSIONEN TRÄFFAS ÄRLIGEN

I början av åttiotalet initierades den första svenska multicentriska lungcancerstudien vilket medförde regelbundna möten mellan lungcancerintresserade onkologer och lungläkare. Under slutet av åttiotalet bildades den Svenska planeringsgruppen för lungcancer med Sverre Sörenson som ordförande under de första åren och med Bengt Bergman som nuvarande ordförande. Gruppen omfattar särskilt lungcancerintresserade onkologer, lungläkare, thoraxkirurger och en patolog. Den strävar efter en jämn fördelning regionalt. Gruppen sammanställer det nationella vårdprogrammet för lungcancer där den senaste upplagan från år 2000 finns tillgänglig på nätet²².

I början av nittioalet startade jag årliga möten om lungcancer, Svenska lungcancerstudiegruppens årsmöte, där alla läkare i Sverige som arbetar med lungcancer inbjuds att delta. Dessa tvådagarsmöten samlar numera cirka 90 personer där vi diskuterar avslutade, pågående och planerade studier och där svenska och utländska föreläsare inbjuds att tala om nyheter inom området.

Planeringsgruppen fungerar som en styrgrupp för årsmötet och ansvarar för årsmötets program. Numera diskuteras förslag till gemensamma studier inom planeringsgruppen, vars sanktionering innebär ett starkt stöd för en studies genomförande.

Ett tack till Cancerfonden som från början av nittioalet vid flera tillfällen givit planeringsgruppen anslag för sina möten.

I detta sammanhang vill jag också framföra ett tack till läkemedelsindustrin, särskilt till Bristol Myers Squibb som under de första åren gav ekonomiskt stöd till planeringsgruppen, men även till andra företag med preparat inom lungcancerområdet som alla generöst stöttat Svenska lungcancerstudiegruppens årsmöten.

Det kan tilläggas att stödet aldrig varit villkorat på något sätt.

Svenska lungcancerstudiegruppen har sedan ett par år en egen stiftelse med syftet att stödja forskning och utbildning kring lungcancer. Stiftelsen tar tacksamt emot bidrag från dem som specifikt vill stödja lungcancerforskningen på postgiro 90 12 20-4.

SATSA MER PÅ UTBILDNING

Läkemedelsindustrin har under de senaste åren fått mycket kritik för att försöka korrumpiera läkarkåren och via erbjudanden om deltagande i kongresser få läkare att i högre grad receptförskriva deras mediciner. Eftersom läkemedelskonsulenter har just en ökad försäljning till huvuduppgift och kongressdeltagande aldrig för min del eller vad jag hört av kollegor har varit villkorat på något sätt tycker jag att just den kritiken inte är adekvat.

Dessutom har kritiken lett till ett nytt avtal med negativa konsekvenser. Kongressdeltagande är för de flesta specialister den viktigaste vidareutbildningen och definitivt inga semesterresor. Förutom att de ger nya kunskaper innebär det en möjlighet, ofta den enda, för kollegor att träffas under lugnare former och ge incitamentet till utveckling och gemensamma studier.

Det nya avtalet mellan Läkarförbundet, Läkemedelsindustriföreningen och Landstingsförbundet har inneburit att halva kongressresan skall betalas av arbetsgivaren, landstinget. Några extra pengar för detta har inga landsting beviljat så vitt jag vet. Vilka effekter detta har haft på svenska läkares deltagande på kongresser är inte heller utvärderat, men representanter för Läkemedelsindustrin säger att klinikchefer betydligt oftare än under det gamla avtalets tid tackar nej till medarbetares deltagande på kongresser, säkerligen oftast för att klinikens budget inte tillåter resebidragen.

Med tanke på onkologiområdets mycket snabba framsteg främst när det gäller tillkomsten av nya droger är minskat deltagande av svenska onkologer på internationella kongresser klart negativt och kan med tiden innebära en sämre kompetens i Sverige. Borde inte det nya avtalet innebära att landstingen skulle reservera extra pengar för den halva reskostnad som de numera skall betala? Personligen tycker jag det eftersom de skrivit under det nya avtalet. Men jag tror inte att de ser risken för en långsamt sjunkande onkologkompetens som sitt största problem inom dagens sjukvård.

DET VÄRAS FÖR LUNCANCERN

Sammanfattningsvis har kemoterapi under det senaste decenniet slagit igenom på allvar och visar sig kunna förlänga livet vid alla stadier av icke-småcellig lungcancer. Ett nytt cytostatikum, premetrexed, har fått en plats i terapieresenalen vid icke-småcellig lungcancer. Det har kommit droger som hämmar receptorerna för tumörtillväxt via EGF och för angiogenes via VEGF, där båda drogerna har livsförlängande effekt.

VEGF-hämning tillsammans med cytostatika har för första gången gett en medianöverlevnad på mer än ett år hos patienter med spridd icke-småcellig lungcancer, där den för drygt 10 år sedan var 4–6 månader. Ett stort antal droger är under tidig klinisk prövning eller på väg.

Under 90-talet har överlevnaden vid lungcancer äntligen visat en förbättring, visserligen blygsam, men ändå. Jag är övertygad om att nästa decennium kommer att föra med sig ett lyft inom området med, vem vet, kanske en fördubbling av överlevnaden eller mer?

Referenser

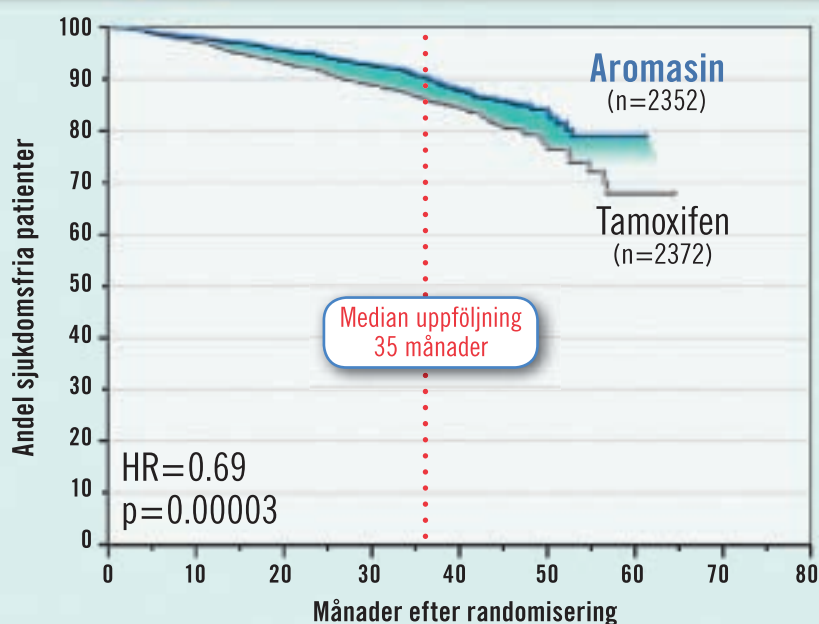
1. Cancer i siffror. Epidemiologiskt centrum, 2001 Socialstyrelsen och Cancerfonden. www.soc.se/epc
2. Parkin DM, Bray F, Ferlay J et al. Global cancer statistics, 2002, CA Cancer J Clin. 55(2):74-108, 2005.
3. Talbäck M, Stenbeck M, Rosén M et al. Cancer survival in Sweden 1960-1998. Acta Oncologica Vol 42, No 7:637-659, 2003.
4. www.tobaksfakta.org.
5. Herth F, Becker HD, Ernst A. Conventional vs endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: A randomized trial. Chest 126:322-325, 2004.
6. Kramer H, Van Putten JW, Post W et al. Oesophageal endoscopic ultrasound with fine needle aspiration improves and simplifies the staging of lung cancer. Thorax 59:596-601, 2004.
7. Gould MK, Kuschner WG, Rydzak CE et al. Test performance of positron emission tomography and computed tomography for mediastinal staging in patients with non-small cell lung cancer. A meta analysis. Ann Intern Med 139:879-892, 2003.
8. Bar-Schalom R, Yefremov N, Guralnik L et al. Clinical performance of PET/CT in evaluation of cancer: Additional value for diagnostic imaging and patient management. J Nucl Med 44:1200-1209, 2003.
9. McKenna RJ Jr, Houck WV. New approaches to the minimally invasive treatment of lung cancer. Curr Opin Pulm Med. 2005 Jul;11(4):282-6.
10. Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. Chest 111:1710-7 (1997).
11. Keller SM, Vangel MG, Wagner H et al. Prolonged survival in patients with resected non-small cell lung cancer and single-level N2 disease. J Thorac Cardiovasc Surg 2004; 128: 130-7.
12. Burdett S, Stewart L on behalf of the PORT Meta-analysis Group. Postoperative radiotherapy in non-small cell lung cancer: update of an individual patient data meta-analysis. Lung Cancer 47 (1):81-3 (2005).
13. Onishi H, Araki T, Shirato H. Stereotactic hypofractionated high-dose irradiation for stage I non-small cell lung carcinoma: clinical outcomes in 245 subjects in a Japanese multiinstitutional study. Cancer. 2004 Oct 1;101(7):1623-31.
14. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a metaanalysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. BMJ 311:899-909 (1995).
15. Tjan-Heijnen VCG, Wagener DJT, Postmus PE. An analysis of chemotherapy dose and dose-intensity in small-cell lung cancer: lessons to be drawn. Annals of Oncology 13:1519-1530, 2002).
16. Spiro SG, Souhami RL, Geddes DM et al. Duration of chemotherapy in small cell lung cancer: A Cancer Research Campaign trial. Br J Cancer 1989; 59:578-583).
17. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. N Engl J Med. 2004 May 20;350(21):2129-39.
18. Cappuzzo F, Varella-Garcia M, Shigematsu H et al. Increased HER2 gene copy number is associated with response to gefitinib therapy in epidermal growth factor receptor-positive non-small-cell lung cancer patients. J Clin Oncol. 2005 Aug 1;23(22):5007-18.
19. Gatzemeier U, Rosell R, Daniel R et al. Cetuximab (Erbix) in combination with cisplatin/vinorelbine vs cisplatin/vinorelbine alone in the first-line treatment of patient with epidermal growth factor receptor-expressing advanced non-small cell lung cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 2003 Abstr 2582.
20. www.stodet.se Stödlinje 020-88 55 33
21. www.cancersamtal.nu
22. www.roc.se



AROMASIN (EXEMESTAN)

Nu godkänt för adjuvant behandling
av ER+, postmenopausal bröstcancer
efter 2 - 3 års initial Tamoxifenbehandling

Sjukdomsfri överlevnad i IES (primär end-point)



Aromasin i sekvens
ger 31% bättre chans
att förbli sjukdomsfri
jämfört med fortsatt
tamoxifenbehandling
(p=0,00003)

IES:

En randomiserad, dubbelblind, multinationell fas III studie (n=4724). Kvinnor som behandlats med tamoxifen under 2 - 3 år bytte till Aromasin eller fortsatte med tamoxifen under totalt 5 år.

AROMASIN®
exemestan tabletter

● 4 % absolut vinst i sjukdomsfri överlevnad 3 år efter randomisering;
(Aromasin 91% vs tamoxifen 87%)

Onkologi

Aromasin® finns som tabletter à 25 mg. Aromasin är indicerat för adjuvant behandling av postmenopausala kvinnor med tidig östrogenreceptor positiv bröstcancer efter minst 2 - 3 års initial adjuvant tamoxifenbehandling. Aromasin är indicerat för behandling av avancerad bröstcancer hos kvinnor i naturligt eller inducerat postmenopausalt tillstånd med sjukdomsprogress efter anti-östrogen behandling. Effekt har ej visats hos patienter med negativt status beträffande östrogenreceptorer. de vanligaste biverkningarna är blodvallningar, ledvärk och trötthet. Aromasin tabletter är kontraindicerade hos patienter med en känd överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något av hjälpämnen, hos pre-menopausala kvinnor samt hos gravida eller ammande kvinnor. För ytterligare information se www.fass.se Ref: Coombes et al, NEJM 11 mars 2004. Aromasin produktresumé.

M-PRO-06-ARO-001-MG6



www.pfizer.se
08 - 550 52000

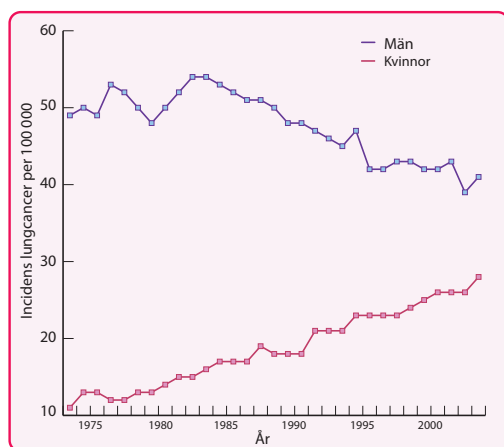
Adjuvant cytostatikabehandling

– *ny standard som kan bidra till att bota lungcancer*

Resultaten från den internationella IALT-studien från 2004 ger stöd för att i klinisk praxis rekommendera adjuvant, eller understödjande, cytostatikabehandling efter operation. En sådan behandling skulle innebära ett litet men betydelsefullt steg mot en bättre prognos för en av våra allvarligaste folksjukdomar, skriver docent **Bengt Bergman**, Sahlgrenska universitetssjukhuset.

Lungcancer är den cancerform som skördar flest liv i västvärlden. Varje år registreras cirka 3 000 nya fall av lungcancer i Sverige. Trenden under de senaste 20 åren pekar på en minskning av lungcancerincidensen bland män, medan sjukdomen blir allt vanligare bland kvinnor, som i dag utgör cirka 45 procent av fallen (figur 1). Den könsrelaterade trendskillnaden beror till största delen på ändrade rökvanor under efterkrigstiden, och med kännedom om rökvanor bland dagens unga män och kvinnor kommer trenden att kvarstå även under nästa tjugoförårsperiod.

Antal fall av lungcancer per 100 000 invånare (1973-2003)

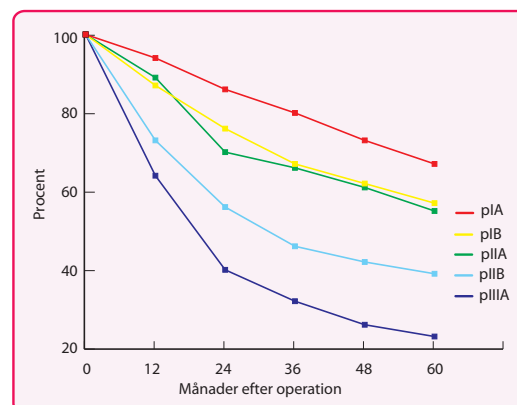


Figur 1. Antalet fall av lungcancer (per 100 000 inv) bland män och kvinnor under perioden 1973–2003. Medan lungcancer har minskat hos män under de senaste 20 åren ses en stadig ökning av antalet fall hos kvinnor. (Källa: Cancer Incidence in Sweden, Socialstyrelsen 2003)





Femårsöverlevnaden i olika tumörstadium



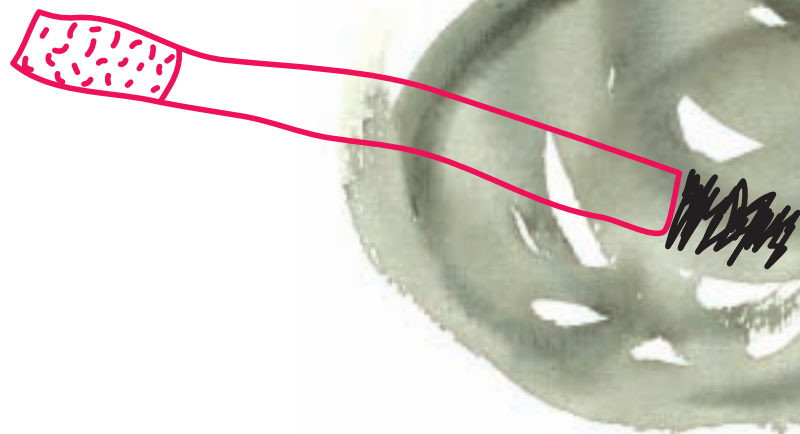
Figur 2. Prognosen efter operation av lungcancer varierar med tumörstadium, där femårsöverlevnaden varierar mellan cirka 70 procent i stadium Ia och 20 procent i stadium IIIa (efter Mountain, Chest 1997).

Trots tillgång till modern onkologisk behandling är det fortfarande bara cirka 13 procent av patienterna som överlever fem år efter att ha fått diagnosen lungcancer. Det är ändå något bättre än resultaten för 20 år sedan då 8–9 procent av patienterna var i livet fem år efter diagnos. Den bästa prognosen har patienter som kan opereras, men dessa utgör mindre än 20 procent av fallen. Operation utförs nästan uteslutande vid icke-småcellig lungcancer (NSCLC) – ett samlingsbegrepp för flera histologiska tumörtyper (skivepitelcancer, adenokarcinom och storcellig cancer). Vanligaste skäl att avstå från operation är alltför avancerad tumörväxt eller nedsatt lungfunktion.

Även bland opererade patienter är risken för recidiv, det vill säga återfall, betydande och den postoperativa femårsöverlevnaden är i oselecterade material cirka 40 procent. Viktigaste prognosfaktor är vilket stadium tumören befinner sig i vid operation (figur 2).

Flertalet återfall beror på fjärrmetastaser eller en kombination av lokala recidiv och fjärrmetastaser. Mot denna bakgrund är det logiskt att kombinera kirurgi som ju är en radikal metod för lokal tumörkontroll, med en systembehandling för att också behandla mikrometastaser och därigenom minska risken för återfall. Sådan adjuvant, eller understöd-

"Lungcancer är den cancerform som skördar flest liv i västvärlden."



jande, behandling kan ges före operation, då den ibland kallas för "neoadjuvant" behandling, eller efter operation.

Av tillgängliga metoder för systembehandling vid lungcancer är cytostatikabehandling den i särklass bäst dokumenterade. Adjuvant cytostatikabehandling är sedan länge en etablerad behandlingsprincip vid flera andra vanliga tumörformer, men har tills nyligen inte haft någon plats i rutinbehandlingen av lungcancer. Nyare forskningsresultat motiverar dock att vi omprövar vår policy.

I denna artikel diskuteras i första hand värdet av postoperativ adjuvant behandling där studieunderlaget är tillräckligt stabilt för att tillåta några slutsatser, medan preoperativ behandling ännu så länge får betraktas som en experimentell behandlingsprincip där vi avvaktar resultaten av pågående större studier.

TIDIGA RESULTAT FÖR OCH EMOT

Tidiga studier har inte entydigt visat att adjuvant cytostatikabehandling efter radikal kirurgi förbättrar prognosen vid lungcancer. Under 60- och 70-talen genomfördes flera studier där cytostatika-

behandlingen baserades på alkylerande medel, i första hand cyklofosamid. Dessa studier visade snarast en negativ inverkan på överlevnaden. Under 80-talet genomfördes en rad studier av adjuvant kemoterapi där behandlingen utgjordes av platinumbaserade kombinationer av cytostatika – en princip som fortfarande gäller – och som visade mer gynnsamma resultat.

I en metaanalys av cytostatikabehandling vid NSCLC, som publicerades i British Medical Journal 1995¹, redovisades de sammantagna resultaten från åtta randomiserade studier, där man jämfört enbart kirurgi med kirurgi följt av cisplatinbaserad cytostatikabehandling. Dessa studier omfattade sammanlagt 1 394 patienter.

Andelen patienter som uppnådde femårsöverlevnad var högre med den kombinerade behandlingen (55 procent mot 50 procent), men skillnaden var inte statistiskt signifikant ($p=0,08$). Resultaten ledde dock till initiering av flera större studier för att avgöra frågan.

Den största av de studier som påbörjades under mitten av 90-talet är International Adjuvant Lung Cancer Trial,

IALT. Huvudresultaten i IALT redovisades först vid American Society for Clinical Oncology (ASCO) 2003 och publicerades 2004².

Studien omfattade sammanlagt 1 876 patienter från 33 länder, varav 190 (10 procent) från Sverige. De svenska patienterna ingick i en nationell parallellstudie (Swedish Adjuvant Lung Cancer Trial, SALT) med deltagande enheter från samtliga sjukvårdsregioner.

Patienter med NSCLC som opererats fick antingen postoperativ adjuvant cytostatikabehandling, eller följdes upp utan ytterligare behandling enligt då gällande rutiner. Cytostatikabehandlingen bestod av cisplatin i kombination med antingen etoposid eller en vinca-alkaloid (vinorelbin, vindesin eller vinblastin), och gavs som intravenösa infusioner med start 4–8 veckor efter operationen.

Sammanlagt gavs tre eller fyra behandlingscykler under tolv veckor med 3–4 veckors intervall beroende på dosen av cisplatin. Cytostatikabehandlingen måste dock ibland modifieras eller avbrytas i förtid på grund av biverkningar, framförallt illamående och benmärgspåverkan. I IALT-studien registrerades också sju dödsfall (0,7 procent av patienter som erhöll adjuvant behandling) där dödsorsaken bedömdes vara relaterad till cytostatikabehandlingen.

Överlevnad och tumörstatus för alla patienter följdes upp i september 2002, med en genomsnittlig uppföljningstid på 56 månader. Överlevnadsanalysen visade en statistiskt signifikant överlevnadsvinst för patienter som fått adjuvant cytostatika ($p<0,03$). Femårsöverlevnaden bland dessa patienter var 45 procent jämfört med 40 procent i kontrollgruppen, och både metastaser och lokala recidiv reducerades.

ANDRA SAMTIDA STUDIER

Trots det positiva utfallet av IALT-studien, som i princip bekräftar resultaten från metaanalysen 1995, lät sig den internationella onkologiska samfälligheten inte övertygas helt när studien först redovisades, utan rekommenderade att man skulle avvakta resultaten från andra pågående studier innan adjuvant behandling införs som ny standard. Dessa resultat föreligger nu och de ger i huvudsak ytterligare stöd för behandlingsprincipen.

Två nordamerikanska studier, varav den ena hittills har publicerats som fullängdsartikel³ har båda visat överlevnadsfördelar för patienter som erhöll adjuvant cytostatikabehandling. I den ena studien initierad av National Cancer Institute Canada (NCI-C) inkluderades 482 opererade patienter med tumörstadierna Ib–II, medan patienter med de tidigaste tumörerna (stadium Ia) och de med de mest avancerade tumörerna (stadium IIIa) exkluderades. Behandlingen i studien bestod av cisplatin och vinorelbin – den av IALT-regimerna som är ”modernast” och som visat resultat i klass med de bästa i jämförande studier vid avancerad NSCLC.

Den andra nordamerikanska studien, initierad av Cancer and Leucemia Group B (CALG-B), inkluderade 344 patienter med tumörstadium Ib. Där bestod den adjuvanta behandlingen av karboplatin och paklitaxel, som är en annan etablerad cytostatikakombination vid avancerad NSCLC.

I båda studierna sågs en signifikant förbättrad överlevnad hos patienter som erhöll adjuvant behandling. Femårsöverlevnaden i NCI-C-studien var 69 procent med adjuvant behandling jämfört med 54 procent i kontrollgruppen. Studien redovisar således en större numerär överlevnadsvinst än i IALT, men osäkerheten i skattningen är också större.

Under 2005 redovisades vid ASCO en stor, Europabaserad multicenterstudie, ANITA, som omfattade 840 opererade patienter med tumörstadierna Ib–IIIa. Cytostatikabehandlingen bestod, liksom i NCI-C-studien, och hos 27 procent av patienterna i IALT, av cisplatin och vinorelbin. Även ANITA visade en signifikant överlevnadsfördel för patienter som erhöll adjuvant behandling ($p=0,013$) med en femårsöverlevnad på

”Postoperativ adjuvant cytostatikabehandling är associerad med en förlängd överlevnad och ökar chansen att bli botad vid lungcancer.”

51 procent jämfört med 43 procent i kontrollgruppen.

Alla samtida studier har dock inte kunnat visa överlevnadsfördelar med adjuvant kemoterapi. En stor europeisk studie, Adjuvant Lung Project Itali (ALPI), som publicerades 2003 och som inkluderade 1 088 patienter med tumörstadierna I–III, visade ingen signifikant överlevnadsskillnad mellan patienter som fick respektive inte fick adjuvant cytostatikabehandling bestående av cisplatin, vindesin och mitomycin.

Kombinationsbehandling med mitomycin kan ge betydande biverkningar med ökad risk för tidig död kopplad till behandlingen. Intensiteten i den genomförda behandlingen var också lägre än i IALT, vilket kan ha bidragit till det negativa utfallet. Ytterligare en faktor som kan ha påverkat resultatet är att hela 43 procent av patienterna i ALPI erhöll postoperativ strålbehandling, som i flera studier har visat sig ha ogynnsam inverkan på prognosen efter operation av NSCLC.

Japanska forskargrupper har under en rad år undersökt effekten av postoperativ cytostatikabehandling, företrädesvis vid tumörstadium I, där man använt UFT som är en kombination av uracil och tegafur och som tas i tablettform. En metaanalys av sex randomiserade studier

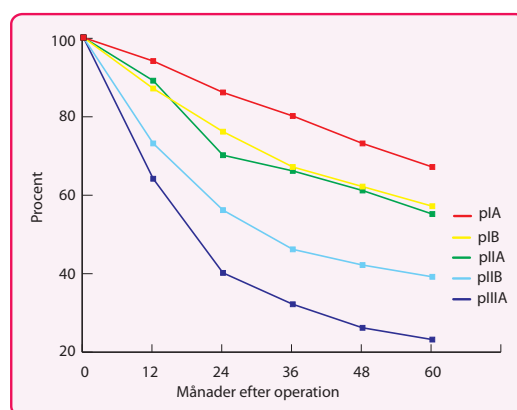
som inkluderade drygt 2 000 patienter presenterades år 2004. Metaanalysen visade en minskning av den relativa mortalitetsrisken motsvarande 23 procent med adjuvant UFT ($p=0,011$) och en femårsöverlevnad på 82 procent jämfört med 77 procent i kontrollgruppen. Även om behandlingen skiljer sig från den vi använder i Europa ger resultaten stöd för adjuvant kemoterapi som behandlingsprincip.

ÖVERLEVNADESVINSTEN HAR SITT PRIS

Resultaten av de refererade studierna talar sammantaget för att postoperativ adjuvant cytostatikabehandling är associerad med en förlängd överlevnad och ökar chansen att bli botad vid lungcancer. Magnituden av behandlingseffekten varierar mellan studierna, men detta innebär inte att resultaten är motstridiga. Konfidensintervallen för den relativa mortalitetsrisken är överlappande för samtliga studier (figur 3), med ett gemensamt intervall mellan 0,8 och 0,9 till förmån för adjuvant behandling, motsvarande en reduktion av mortalitetsrisken med 10–20 procent vilket svarar väl mot resultaten i IALT-studien.

Effekten av att införa adjuvant cytostatikabehandling i klinisk praxis skulle medföra att 20–30 fler individer med

Relativ risk med adjuvant kemoterapi



Figur 3. Relativ mortalitetsrisk med adjuvant cytostatikabehandling vid lungcancer. Det överlappande konfidensintervallet i publicerade studier ligger mellan 0,8 och 0,9, vilket talar för en riskreduktion i storleksordningen 10–20 procent. Stadierna (pI–pIII) i figuren är patologiska tumörstadium.

lungcancer kan botas varje år i Sverige, och mellan 5 000 och 7 000 världen över. Dessutom kan förlängd överlevnad uppnås hos många fler. Behandlingseffekten motsvarar den man ser vid andra vanliga tumörformer, som till exempel bröstcancer, där adjuvant kemoterapi sedan länge är en etablerad standard.

Priset som patienterna betalar är risken för biverkningar av cytostatika, inklusive en liten men allvarlig risk att dö på grund av behandlingen. Det skall dock sägas att mortalitetsrisken är större i samband med själva operationen, och att de dödsfall som rapporterades i IALT-studien i huvudsak var associerade med mycket höga doser av cisplatin, som vi inte rekommenderar i dag. Undersökningar av patienternas livskvalitet, som genomfördes i NCI-C-studien och SALT (den svenska delen av IALT), pekade på en del kvarstående problem med behandlingsrelaterad neuropati och hörselnedsättning hos patienter som fått adjuvant kemoterapi, vilket kan skyllas på cisplatin.

Däremot sågs inga kvarstående effekter på funktionsförmåga eller total livskvalitet. Toxicitetsproblemet motiverar dock att man går vidare med studier av prediktiva tumörmarkörer, med syfte att med ökad precision kunna erbjuda adjuvant behandling till de patienter som kan förväntas ha bäst nytta av den. Sådana studier pågår, bland annat i form av omfattande tumörbiologiska analyser av operationsmaterialet från IALT.

PREOPERATIV BEHANDLING – STÖRRE POTENTIAL?

Motiven för att ge preoperativ kemoterapi är möjligen bättre än för postoperativ behandling. Förutom den eftersträfvade systemeffekten, som är gemensam för båda principerna, kan man med preoperativ kemoterapi hos många patienter åstadkomma lokal tumörkrympning, vilket innebär bättre operationsmarginaler.

Erfarenheter talar också för en bättre tolerans för kemoterapi om den ges preoperativt. Presumptiva nackdelar är att tumören hos en del patienter är cytosta-

tikaresistent, med en liten risk för att den ska tillväxa i avvaktan på kirurgin, och att operationsriskerna kan öka efter cytostatikabehandling.

Om motiven för preoperativ cytostatikabehandling i teorin är goda så är det vetenskapliga underlaget så mycket sämre än för postoperativ behandling. En rad fas II-studier, som inte är randomiserade, har visat att behandlingsprincipen är praktiskt genomförbar med acceptabla risker, och hos 8–15 procent av behandlade patienter har man inte kunnat påvisa någon kvarvarande tumörvävnad vid efterföljande operation. Fas II-studierna säger dock inget om överlev-

"Tillgängliga data ger stöd för att rekommendera postoperativ adjuvant cytostatikabehandling i klinisk praxis."

nadseffekter av behandlingen.

I två mindre randomiserade studier från 1994, båda omfattande 60 patienter med NSCLC i stadium IIIa, och båda avbrutna i förtid efter interimanalyser, sågs en signifikant bättre överlevnad med preoperativ kemoterapi plus kirurgi jämfört med enbart kirurgi. Resultaten har av några uppfattats ge stöd för behandlingsprincipen vid lokalt avancerad lungcancer, men har inte kunnat reproduceras i senare studier med liknande design.

I en fransk randomiserad studie publicerad 2001⁴, omfattande 355 patienter med NSCLC i stadierna Ia–IIIa, sågs ingen signifikant skillnad i överlevnad mellan de patienter som fick preoperativ kemoterapi och de som enbart opererades.

För närvarande pågår en stor undersökning under ledning av den Spanska lungcancerstudiegruppen, som avser att jämföra effekten av preoperativ kemoterapi med postoperativ behandling. Må-

let är att studien ska omfatta 700 patienter. Det förväntas vara uppnått under 2006, och preliminära resultat kan föreligga två år senare. I avvaktan på dessa bör preoperativ kemoterapi betraktas som en experimentell, om dock intressant, behandlingsprincip.

SLUTSATS

Tillgängliga data, framför allt resultaten från IALT som är den i särklass största studien av ett oselektat patientmaterial, ger stöd för att rekommendera postoperativ adjuvant cytostatikabehandling i klinisk praxis.

Svenska planeringsgruppen för lungcancer har också infört rekommendationen i det nationella vårdprogrammet för lungcancer⁵, ett arbete som genomförts med stöd av Cancerfonden. Inkorporering av adjuvant cytostatikabehandling i den terapeutiska arsenalen vid lungcancer är ett litet men betydelsefullt steg mot en bättre prognos för en av våra allvarligaste folksjukdomar.

Referenser

1. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *BMJ* 1995;311:899-909.
2. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, Le Chevalier T, Pignon J-P, Vansteenkiste J, for The International Adjuvant Lung Cancer Collaborative Group. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004;350:351-360.
3. Winton T, Livingston R, Johnson D, et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005;352:2589-97.
4. Depierre A, Milleron B, Moro-Sibilot D, et al. Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (except T1N0), II, and IIIa non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2001;20:247-253.
5. Nationellt vårdprogram för lungcancer (red. Sörenson S) 2001, rev 2005. www.roe.se



FortiCareTM med EPA

STOR SMAK

– liten volym



Tre goda smaker som valts ut och föredragits av patienter med cancer.

FortiCareTM – nytt kosttillskott för patienter med cancer

30-90% av alla patienter med cancer är undernärda vilket kan leda till märkbart försämrad livskvalitet⁽¹⁻⁷⁾.

FortiCareTM är berikad med EPA och kan genom sin speciella sammansättning bidra till att

- stärka immunförsvaret^(8,9)
- minska kakexi och undernäring⁽¹⁰⁻¹⁴⁾

hos patienter med cancer med hög risk för undernäring och/eller sjukdomsrelaterad viktfrörlust.

References: 1) Nitenberg G, Raynard B. Crit Rev Oncol Hematol 2000; 34: 137-68. 2) Stratton RJ, Green CJ, Elia M. Wallingford: CAB International, 2003. 3) Laviano A, Meguid MM. Nutrition 1996; 12: 358-71. 4) Bozzetti F. In: Payne-James J, Grimble G, Silk D (eds). 2nd ed. London: GMM, 2001: 639-80. 5) Andreyev HJ, Norman AR, Oates J, Cunningham D. Eur J Cancer 1998; 34: 503-9. 6) Ovesen L, Hannibal J, Mortensen EL. Nutr Cancer 1993; 19: 159-67. 7) Davidson et al. Clin Nutr. 2004; 23: 239-47. 8) Gogos CA, Ginopoulos P, Salsa B et al. Cancer 1998; 82: 395-402. 9) Furukawa K, Tashiro T, Yamamori H et al. Ann Surg 1999; 229: 255-61. 10) Wigmore SJ, Barber MD, Ross JA et al. Nutrition and Cancer 2000; 36: 177-84. 11) Wigmore SJ, Ross JA, Falconer JS et al. Nutrition 1996; 12: S27-30. 12) Pratt VC, Watanabe S, Bruera E et al. Br J Cancer 2002; 87: 1370-8. 13) Barber MD, Ross JA, Voss AC et al. Br J Cancer 1999; 81: 80-6. 14) Fearon KCH, von Meyenfeldt MF, Moses AGW et al. Gut 2003; 52: 1479-86.

NUTRICIA

Nutricia Nordica AB • Tel: 08-24 15 30 • www.nutricia.se

LUNGANCER-SCREENING

med lågdos datortomografi
kan rädda liv

Långtidsdata från tidigare studier visar att lågdos dator-tomografi upptäcker små tumörer och intresset för lung-cancerscreening ökar. Tekniken är enkel, den ger obetydligt mer strålning än en vanlig röntgen och kostnaderna har minskat betydligt. Screening med datortomografi kan dessutom göras på kvällstid med befintlig utrustning och till acceptabla priser, skriver överläkare **Hirsh Koyi**, Karolinska universitetssjukhuset.

Lungcancer svarar för den näst största dödligheten i cancer för både män och kvinnor. I Sverige insjuknar nära 3 000 personer varje år, och majoriteten dör inom ett år. De enda patienter som överlever fem år är de omkring 10 procent av fallen där tumören upptäckts som en liten rundhärd utan att patienten ännu haft några symptom, det vill säga där en lungröntgen tagits av någon annan anledning än att patienten haft cancersymptom.

Trots detta välkända faktum har en allmän uppgivenhet inför lungcancerscreening länge varit norm. Fyra omfattande screeningar (John Hopkins Lung Projekt 1973, Memorial Sloan-Kettering Lung Project 1974, Mayo Lung Project

"De enda patienter som överlever fem år är de omkring 10 procent av fallen där tumören upptäckts som en liten rundhärd utan att patienten ännu haft några symptom."

1971 och Czechoslovakia 1975) ledde länge till uppfattningen att man inte kunde påverka dödligheten med screening med lungröntgen och sputumcytologi¹.

På senare tid har dessa undersökningar emellertid kraftigt ifrågasatts. Nya tolkningar visar att screening har en viss effekt, men att det är en mycket måttlig vinst på grund av att lungröntgen (likom sputumcytologi) har en mycket låg känslighet².

The US Preventive Services Task Force, en amerikansk myndighet med ansvar för förebyggande åtgärder, har sammanfattat läget med att "bevisen är otillräckliga för en rekommendation för eller emot screening av lungcancer av symptomfria individer med lågdos datortomografi, lungröntgen eller sputumcytologi, eller en kombination av dessa tre"³.

Men långtidsdata från tidigare studier⁴ visar att lågdos datortomografi upptäcker små tumörer och lägre tumörstadiet⁵. Detta har lett till ett ökat intresse för lungcancerscreening.

LÅGDOS DATORTOMOGRAFI

För att en screeningmetod skall betraktas som lämplig i klinisk vardag bör den uppfylla en del kriterier: 1) Screeningen bör detektera en cancer i sitt prekliniska stadium. 2) En effektiv behandlingsplan bör vara tillgänglig för patienter med cancer i prekliniskt stadium. 3) Ett tidigt ingripande i prekliniskt stadium ska kunna ändra tumörens utveckling och ge resultat genom att minska cancerspecifik dödlighet. 4) Tillgänglighet, kostnader och sjuklighet relaterad till screeningen, bör vara överkomlig⁶.

För några år sedan startades på flera håll försök med lågdos datortomografi med spiralteknik. Denna teknik är enkel, kan göras snabbt, ger endast obetydligt mer strålning än en vanlig röntgen och kostnaderna har reducerats be-

tydligt. Med andra ord är det numera fullt möjligt att använda denna teknik för screening av riskgrupper.

Ett problem, särskilt vid den initiala undersökningen, är att man kan hitta ett ganska stort antal små lungförändringar, och att det är svårt att veta vilka som är maligna. Man kan då göra en ny datortomografi med tätare snitt för att närmare kartlägga storleken, och upprepa detta efter tre, sex, och tolv månader så länge ingen tillväxt noteras.

Med denna nya datortomografiska teknik kan man med volymmätning upptäcka tillväxt på så kort tid som tre månader, trots att tumören då ännu är mycket liten⁷. Den årliga undersökningen är också lättare att tolka, eftersom man har en tidigare studie att jämföra med.

I Japan startades en större screening av frivilliga personer 1995. Åldrarna var 40–74 år. Av totalt 3 964 personer var 1 852 (47 procent) kvinnor och 3 014 (76 procent) hade aldrig rökt eller hade rökt mindre än 30 paket/år. Den senare gruppen av smårökare kan knappast anses som någon högriskgrupp för lungcancer. Undersökningen skedde med hjälp av en datortomografibuss. Vid den primära screeningen hittades 21 lungtumörer, varav 20 opererades medan en patient vägrade operation. 16 personer befann sig i stadium I⁸.

Totalt har till och med 1998 nästan 18 000 undersökningar genomförts i den japanska screeningen. Vid den initiala undersökningen hade 449 personer (6 procent) misstänkta förändringar. Ytterligare undersökningar gjordes i 424 av dessa fall, oftast en utvidgad datortomografiundersökning eller också togs en biopsi, ett vävnadsprov. Därefter fanns 62 patienter kvar med stark misstanke om cancer. 18 av dessa vägrade operation. Bland de 44 patienter som opererades hade 34 cancer och 3 premaligna förändringar.

Vid den första undersökning av denna lågriskgrupp hade alltså 0,45 procent histologiskt verifierad lungcancer. I den första uppföljningen av 5 025 personer hittade man efter ett år 197 nya misstänkta fall (3,9 procent). Av dessa opererades 32 och 28 visade sig ha cancer. Den årliga förekomsten är alltså 0,6 procent! Av alla histologiskt verifierade lungcancer befann sig 83 procent i stadium Ia.

GOD PROGNOIS I STADIUM I

ELCAP-studien (Early Lung Cancer Action Project) i New York startade 1993. Man inbjöd 1 000 symptomfria frivilliga rökare eller ex-rökare, som rökt minst tio år, att delta i en undersökning med lågdos datortomografi eller vanlig lungröntgen, som blev kontrollgrupp. Deltagarna var i åldern 60 år eller äldre.

Vid första screeningen hade 233 personer (23 procent) icke-förkalkade lungfläckar i lågdos datortomografigruppen mot bara 68 personer (7 procent) i gruppen som undersöktes med vanlig lungröntgen. 27 personer (2,7 procent) hade lungcancer mot 7 personer (0,7 procent) i gruppen som undersöktes med vanlig lungröntgen. Antalet tumörer i stadium I (3 centimeter eller mindre i diameter) var signifikant högre i datortomografigruppen än i lungröntgengruppen, 85 procent mot 60 procent. 83 procent av tumörerna i stadium I som upptäcktes med lågdos datortomografi missades med vanlig lungröntgen. Vid de årliga uppföljningarna hade 3 procent nya icke-förkalkade rundhärdar och 0,6 procent lungcancer.

Av tumörerna har mer än 90 procent varit möjliga att avlägsna operativt. Eftersom chansen till fullständig bot är minst 70 procent vid stadium I är prognosen mycket god för dessa patienter, och den blir bättre ju mindre tumören är⁹.

Att det verkligen är fråga om att patienten botas visar långtidsuppföljningar

av screeningmaterial¹⁰, liksom det faktum att de tumörer som upptäcks som stadium I men av någon anledning inte opereras leder till döden inom två år i de flesta fall och efter fem år i så gott som alla fall¹¹.

I en screeningsstudie¹² med lågdos datortomografi från Mayokliniken i USA, i samarbete med NCI (National Cancer Institute), ingick 1 520 symptomfria rökare eller exrökare som har rökt minst 20 cigaretter per dag i minst 20 år, där deltagarna var 50 år eller äldre. Alla deltagare undersöktes årligen med en datortomografiundersökning och sputumcytologi (analys av celler i sputum).

”Resultaten är alltså mycket lovande. Det är fråga om en bättre kostnads-effektivitet än för den i Sverige omdiskuterade mammografin.”

Vid första screeningen identifierades 2 244 icke-förkalkade rundhårdar hos 1 000 personer (782 hade mer än en rundhård). Man upptäckte 25 lungcancer, varav 22 med enbart lågdos datortomografi och två med enbart sputumcytologi. Vid de årliga uppföljningarna under fem år hade 1 118 (74 procent) nya icke-förkalkade rundhårdar konstaterats hos patienterna, varav 68 hade lungcancer.

I en studie från Tyskland¹³ undersöktes 817 symptomfria frivilliga rökare som rökt minst 20 cigaretter dagligen i minst 20 år. Vid den första screeningen upptäcktes 858 icke-förkalkade rundhårdar hos 350 personer (43 procent). Av dessa var endast 32 (29 personer) över 10 millimeter i diameter. 13 av de 29 personerna genomgick biopsiundersökning och 12 lungcancer upptäcktes hos 11 av dem. 58 procent av tumörerna var i stadium I och 92 procent var operabla vid diagnos. Efter 72 månaders uppföljning var 6 av 11 vid liv och utan tecken på återfall, en fick lokalrecidiv och fyra dog (tre i lungcancer och en av okänd orsak).

ETT- ELLER TVÅÅRSINTERVALLER

En invändning mot screening av lungcancer är att man, i likhet med vad som är fallet med prostatacancer, skulle kun-

na hitta tidiga former av lungcancer som aldrig kommer att ge några besvär. De flesta kliniker är dock helt eniga om att sådana tumörer inte existerar i lungorna¹⁴.

En fråga är hur många fall av lungcancer som missas vid screeningen (falskt negativa) och hur många som dyker upp som kliniska fall mellan screeningarna. Vad beträffar det senare, har man i New York hittills hittat två fall, båda endobronkiella tumörer i de stora luftvägarna.

Små tumörer med detta läge är svåra att hitta med datortomografisk teknik. Vid kontrollerna i ELCAP-studien har

man ibland hittat små tumörer som redan fanns, fast de var mindre, vid den tidigare screeningen. Ettårsintervall har valts på grunder av kända tillväxthastigheter av maligna tumörer och det faktum att tumörer mindre än två millimeter knappast kan identifieras med datortomografi.

Tyvärr finns det några tumörer som redan när de är så små som fem millimeter har satt lymfkörtelmetastaser. Det finns alltså en liten grupp av tumörer som växer snabbt och aggressivt. Om man i stället väljer tvåårsintervaller, kan man anta att ytterligare några få procent är inoperabla vid upptäckten; framtida studier får visa vad som är optimalt från ekonomiska och biologiska ståndpunkter.

En del forskare betonar att de biologiska egenskaperna hos lungcancer är en begränsande faktor för en lyckad screening. Experimentella studier visar att en 1 centimeter stor lungcancer utsöndrar 3–6 miljoner tumörceller i blodcirkulationen varje dygn. Dessa leder i sin tur till mikrometastaser¹⁵.

Andra tror att metastaser beror mer på tumör-genetik och angiogenes än tumörstorlek. Kliniska bevis för detta kommer från en studie¹⁶ på 510 patienter med stadium Ia-lungcancer. Man såg då ingen korrelation mellan tumörstorlek

och femårsöverlevnad. Däremot finns andra studier som visar att små tumörer har bättre prognos och botas i större utsträckning¹⁷.

KONTROLLGRUPPER SAKNAS

Tekniken som använts vid screeningen finns redan vid många större sjukhus i Sverige. Problemet är att de flesta dator-tomografer används intensivt och väntelistorna för oprioriterade fall är långa. Å andra sidan är de flesta apparater inte igång kvällstid och kan teoretiskt då användas för screening.

Någon kontrast behövs inte, och varje screening tar bara 20 sekunder. Det är realistiskt att screena 10–12 personer i timmen på en maskin. En erfaren röntgenläkare kan granska bilderna ganska snabbt. Det behövs en viss inlärningstid, men med konsultationer med andra kolleger fås snabbt nödvändig kompetens.

Kostnaderna i Japan per undersökt person har uppskattats till 70 amerikanska dollar och i New York till omkring 50. Kostnaderna för de fortsatta undersökningarna vid misstänkta fall tillkommer dock. Ett problem är brist på röntgenläkare inom offentlig sektor.

En kostnadseffektstudie¹⁸ utfördes av ELCAP-gruppen på deras första studie⁹. Man har konstaterat att screening är effektivt ur ekonomisk synvinkel och att den i effektivitet kan jämföras med andra screeningar till exempel bröstcancer-screening.

Ett särskilt samarbetsprojekt, International Collaboration to Screen for lung cancer (ICScreen), finns redan för att samordna studier av screening med lågdos datortomografi för lungcancer. Projektet har hållit fem internationella konferenser. Sju olika program finns redan. Tre i USA med drygt 1 000 personer vardera, två i Japan med omkring 10 000, ett i Tyskland med 1 000, ett i Israel med 300 personer och ett program i Nederländerna. Nya grupper tillkommer efterhand. Det är värt att notera att inget projekt hittills har någon kontrollgrupp – detta ansågs för dyrt enligt amerikanska erfarenheter från screeningen med lungröntgen och/eller sputumcytologi för flera år sedan. Något riktigt svar på frågan vad som uppnås kan alltså inte fås med dessa metoder.

På den elfte världskongressen för lungcancer i Barcelona i juni 2005 pre-



lungcancer och 28 småcellig lungcancer).

I en preliminär rapport från Italien (Italung-CT screening for lung cancer) har hittills 306 personer screenats. Man har hittat en småcellig, fyra icke-småcelliga och en carcinoid lungcancer. 3 000 personer planeras att screenas.

KVÄLLSSCREENING I GÄVLE

Ett pilotprojekt med screening med lågdos datortomografi genomfördes i Gävle i april/maj 2002. Undersökningen omfattade personer i 45–70-årsåldern som hade rökt minst tio cigaretter per dag i minst tio år eller som var ex-rökare och som i övrigt var väsentligen friska. Röntgensköterskor genomförde undersökningarna på kvällstid mellan klockan fem och sju på en befintlig datortomograf. Allmänheten informerades via massmedierna.

Före röntgenundersökningen genomförde en sjuksköterska en spirometriundersökning som ett led i KOL-diagnostik, samtidigt som de fick svara på en del frågor om lufttrörsymtom.

Av planerade 400 personer undersöktes 325, som uppfyllde kriterierna. 61 procent var män. 63 procent var aktiva rökare. Medianåldern var 57 år. Förkalkade rundhårdar sågs hos 12 personer (3,7 procent) och icke-förkalkade hos 23 personer (7,1 procent). Av de icke-förkalkade var fyra större än en centimeter; en av dem opererades men visade sig vara godartad, två följdes upp i sex månader utan tecken på någon förändring. Den fjärde hade ett diffust lunginfiltrat, men bronkoskopi inklusive cytologi och biopsi visade inget malignt.

Sju av de icke-förkalkade hade en storlek på mellan 5 och 10 millimeter. Dessa följdes åtminstone med en kontroll tre månader efter första undersökningen. Ingen av dem visade progress

"Men det mest effektiva sättet att förebygga lungcancer är att sluta röka eller aldrig börja röka."

eller annan förändring. Av övriga fynd noterades 36 (11,1 procent) med ganska utbredd emfysem.

Sammanfattningsvis kan screening med datortomografi av riskgrupper för lungcancer göras på kvällstid med befintlig utrustning och till acceptabla priser. Vi fann sju procent rundhårdar trots att studiepersonerna var yngre och hade rökt mindre jämfört med andra studier. Fynden av dessa rundhårdar föranledde vidare utredning. Vi kunde inte fortsätta med kontroller av ekonomiska skäl och byte av arbetsplats.

För närvarande (utan datortomografiscreening) kan tvåårsöverlevnaden beräknas till 20 procent. När siffrorna extrapoleras till femårsöverlevnad, kan man se att denna överlevnad kommer att bli mindre än fem procent. Med andra ord beräknas att två av de 40 fallen i denna åldersgrupp överlever fem år. Med infördd screening ökar alltså femårsöverlevnaden till 21, det vill säga en årlig "vinst" i människoliv på 19 personer.

SAMMANFATTNING

Resultaten är alltså mycket lovande. Det är fråga om en bättre kostnadseffektivitet än för den i Sverige omdiskuterade mammografien. I själva verket kan, om de preliminära fynden är riktiga, fler liv räddas till en lägre kostnad än vid screening för bröstcancer.

Det måste också påpekas att hos patienter med lungcancer som inte blir

upptäckt i tid kommer man inom ett par år att få mycket stora kostnader för undersökningar, sjukhusvård och vård i livets slutskede. Screeningskostnaderna kommer alltså sannolikt att mycket snart sparas in.

Det är hög tid att vi även i Sverige startar försök med denna teknik för att se om liknande resultat kan uppnås här¹⁹.

Men det mest effektiva sättet att förebygga lungcancer är att sluta röka eller aldrig börja röka. För den/de som har rökt eller fortfarande röker är kanske screening något att föredra. Det enda sättet att bevisa effekten av screening är att genomföra den i ramen av en studie, helst med kontrollgrupp, men frågan är om detta är möjligt etiskt eftersom man ju redan vet att man upptäcker mer cancer med lågdos datortomografi.

Referenser

1. Humphrey et al. Ann. Intern. Med. 2004, Strauss et al 1997.
2. Strauss et al. Chest 1995, Strauss et al. Chest 1997.
3. Humphrey et al. Ann. Intern. Med. 2004.
4. Strauss et al. Chest 1997, Marcus et al. J. Natl. Cancer Inst. 2000.
5. Bepler et al. Cancer Control. 2003.
6. Hulka. Cancer 1988, Black & Welch. Am. J. Roentgenol. 1997.
7. Yankelevitz et al. Radiology 2000.
8. Sone et al. Lancet 1998.
9. Henschke et al. Lancet 1999.
10. Hillerdal. Lung cancer 1996.
11. Flehinger et al. Chest 1992.
12. Swensen et al. Am. J. Respir. Crit. Care. 2002.
13. Diederich et al. Radiology 2002.
14. Grannis Chest 2001.
15. Swartz et al. Br. J. Cancer 1999.
16. Patz et al. Chest 2000.
17. Wisnivesky et al. Chest 2004.
18. Wisnivesky et al. Chest 2003.
19. Smith IE. Lancet 1999.

HIRSH KOYI ÖVERLÄKARE, MED DR, LUNG- OCH ALLERGIKLINIKEN KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, SOLNA





”5 års behandling med Arimidex® skall nu anses vara den initiala adjuvanta endokrina terapin för postmenopausala kvinnor med lokaliserad, hormonreceptorpositiv bröstcancer”

(ATAC Trialists' Group, Lancet 2005; 365: 60-62)

Ge henne det bästa skyddet direkt!

Arimidex® – den effektivaste behandlingen direkt.

Resultaten av ATAC-studien (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) efter 5 år visar att Arimidex är statistiskt signifikant bättre än tamoxifen vid bröstcancer vad gäller:

- Sjukdomsfri överlevnad ($p = 0,01$)
- Tid till återfall ($p = 0,0005$)
- Tid till fjärrmetastaser ($p = 0,04$)
- Frekvens kontralateral tumör ($p = 0,01$)

För kvinnor som genomgått en bröstcanceroperation med östrogenreceptorpositiv tumör är Arimidex det bästa skyddet mot återfall – direkt.

Arimidex® tolereras väl.

Allvarliga biverkningar sågs hos 4,7% med Arimidex respektive 9,0% med tamoxifen ($p < 0,0001$). Arimidex tolereras bättre än tamoxifen vad gäller frekvens av endometriecancer ($p = 0,02$), vaginala blödningar och flytningar ($p < 0,0001$) samt svettningar ($p < 0,0001$). Inte minst beträffande tromboemboliska och cerebrovaskulära händelser ses en signifikant skillnad ($p = 0,03$ respektive $0,0004$) till Arimidex fördel. Tamoxifen tolereras bättre avseende frakturer, 15,6 frakturer per 1000 kvinnoår respektive 22,6.

Arimidex® (anastrozol). 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 övrig information se produktresumé fastställd 2003-10-24 på www.fass.se

Referens:
ATAC Trialists' Group, Lancet 2005; 365: 60-62

Arimidex®
anastrozol
Minska risken för återfall

••• kliniken i fokus

Cytostatikabehandling på
dagvårdsavdelningen (ODA).

Nybygggaranda

>>Vårdprogrammen för
olika diagnoser gör att
patienterna får samma
kvalitet på vården var
de än bor i den stora
sjukvårdsregionen<<



med tradition i ryggen

På ett akademiskt sjukhus står forskningen i centrum

På onkologiska kliniken vid **Akademiska sjukhuset i Uppsala** råder nybyggar-anda och framtidstro. De arbetar i forskningsfronten och patienterna får snabbt del av de senaste framstegen. Här finns till och med en särskild "detektivbyrå" som löser de särskilt kniviga diagnos-fallen.

– Cancer kommer att kunna behandlas som en kronisk sjukdom man kan leva länge med, ungefär som diabetes. Behandlingsmöjligheterna är på väg i den riktningen.

Det säger verksamhetschef Gunilla Enblad på onkologkliniken vid Akademiska sjukhuset i Uppsala. Sådana positiva framtidsscenarier är kanske naturliga för den som arbetar i forskningsfronten på ett ledande akademiskt sjukhus. Onkologkliniken deltar aktivt i både kliniska studier och i grundforskning.

– Forskningen är en integrerad del i vår kliniska verksamhet, säger Gunilla Enblad.

Landstinget och Uppsala universitet byggde tillsammans ett forskningslabo-

ratorium 1999 där man samlade all preklinisk cancerforskning, det vill säga grundforskning där inte patienter är inblandade. Samordningsvinsterna är stora.

– Det är bra att den prekliniska och den kliniska forskningen kommit så nära varandra. Utvecklingen av cancer-vården går mot individanpassade läkemedel och behandlingar som anpassas efter vilken tumör det är. Inom några år tror jag att vi är där.

I forskningslaboratoriet har onkologiska kliniken en egen avdelning där ett tiotal personer från kliniken arbetar tillsammans med en handfull forskare från den medicinska fakulteten där Gunilla Enblad bredvid chefskapet på kliniken har en professur.

TRADITIONSRIKT OCH FRAMÅT

Uppsala universitet grundades 1477 och är Nordens äldsta. De akademiska traditionerna sitter i väggarna och de ger internationell tyngd. Men kanske tynger traditionerna för mycket på ett universitetssjukhus?

– Nej, det finns framåtanda och prestigelöshet här, säger överläkare Åke Berglund. Vi har nyligen haft ett generationsskifte och har en genomsnittligt ganska ung skara medarbetare.

– Här råder en viss nybyggaranda, säger Henrik Lindman, också han överläkare. Vi arbetar mycket i olika lag där man går i och ur olika roller.

På frågan vad som kännetecknar onkologen på Akademiska sjukhuset, förutom forskningen, svarar alla som jag pratar med samstämmigt: Samarbete.

– Utmärkande för vår klinik är samarbete såväl över klinikgränserna inom sjukhuset som med universitetet och vårdenheter i regionens olika landsting, säger Gunilla Enblad.

Tar inte allt samarbete mycket extra tid?

– Jo, det tar tid. Men det får man igen i högre kvalitet på vården. Inom cancer-vården i dag måste man samarbeta över disciplingränserna och göra gemensamma bedömningar om behandlingsstrategier.

Onkologkliniken gör ett tjugotal gemensamma patientronder med andra kliniker inom Akademiska sjukhuset, bland annat kirurgkliniken.

– Det är tradition att arbeta på det sättet här på Akademiska. För patienterna är det en stor fördel. De får sin cancerdiagnos analyserad av olika specialister som tillsammans lägger upp ett vårdprogram för varje patient.

Vårdprogrammen för olika diagnoser gör att patienterna får samma kvalitet på vården var de än bor i den stora sjukvårdsregionen som omfattar länen Uppsala, Södermanland, Västmanland, Gävleborg, Dalarna, Örebro och Värmland. Inom upptagningsområdet finns två miljoner invånare.

Onkologkliniken bedriver också konsultverksamhet. Läkare från Akademiska sjukhuset åker regelbundet ut i regionen.

– För patienterna är det skönt att slippa åka så långt. För oss är det naturligtvis intressant att få inremitterade patienter. Sjukhuset måste leva på att sälja vård, säger Gunilla Enblad.



Från vänster. Ylva Eriksson-Nyberg, Kristina Nilsson, Åke Berglund, Gunilla Enblad, Marie Sjölund och Henrik Lindman.

MER EXAKT STRÅLNING

Onkologkliniken omfattar mottagningsavdelning, två vårdavdelningar med totalt 36 platser, en dagvårdsavdelning med cytostatikamottagning, strålbehandlingsavdelning med fyra linjäracceleratorer, avdelning för protonstrålbehandling, psyko-social avdelning, en klinisk prövningsenhet och dessutom finns ett sjukvårdsteam, som ger vård i hemmet. Totalt har onkologen 177 anställda.

Protonstrålningsavdelningen är den enda i sitt slag i Norden. Protonstrålningens fördelar är att den kan riktas in mer exakt mot den punkt där behandlingen behövs. Det minskar risken för långsiktiga biverkningar. Den används för strålning av huvud och prostata.

Det finns planer på att förlägga ett nationellt centrum för protonstrålning till Uppsala. Ett beslut förväntas snart komma från kommuner och landsting.

Centret skulle kunna vara klart 2011. Investeringen uppgår till cirka 700 miljoner kronor.

– Jag tror att det finns konsensus om detta, säger Gunilla Enblad. Ett nationellt protoncentrum kommer inte att ägas av Akademiska sjukhuset, men det skulle betyda mycket att ha det här i Uppsala. Här finns erfarenheten av denna behandlingsform. Patienter från övriga Norden skulle också få behandling här.



>>Cancer kommer att kunna behandlas som en kronisk sjukdom man kan leva länge med, ungefär som diabetes.<<

verksamhetschef Gunilla Enblad

Sjuksköterska
Britt-Marie Bräck
lägger in en
picc-line.



Gunilla Enblad guidar runt på kliniken. På strålbehandlingsavdelningen finns för stunden läkaren Kristina Nilsson som berättar att man förfogar över flera strålningstekniker som minskar risken för biverkningar.

– Med traditionell metod bestrålar man kroppen utifrån. Med en annan metod kallad brachyterapi går man in med nålar och strålar mer precist mot tumören. Tekniken lanserades 1996.

– Med brachyterapi kan vi öka doserna, säger Kristina Nilsson. Och riskerna för tarmproblem och höftförslitningar minskar.

En annan teknik för att maximera strålningsdosen med minskad risk är stereotaktisk strålning, där tumören bestrålas med smala strålar från olika håll.

Den senaste tekniken kom till Akademiska sjukhuset i våras och kallas intensitetsmodulerad radioterapi, IMRT. Den används mot huvud och hals och innebär att man kan skraddarsy strålningen för varje behandling. IMRT finns på några kliniker i Sverige.

– Hittills har vi fått bra resultat, säger Kristina Nilsson. Men vi behöver mer tid för utvärdering.

När det nu finns så många nya tekniker som minskar riskerna för biverkningar, varför används fortfarande konventionell mindre precis teknik för att bestråla cancer i 90 procent av behandlingarna?

– Det beror på att de nya teknikerna tar så mycket längre tid för varje behandling. Så hög precision är inte heller nödvändig i alla behandlingar, svarar Gunilla Enblad.

– Men vi har inga väntetider alls på de nya behandlingarna, framhåller Kristina Nilsson.



Greger Nilsson ritar in ett target.

På kliniken nämner man också gärna de mätningar som visar att Akademiska sjukhuset är det mest kostnadseffektiva sjukhuset inom strålbehandling, jämfört med Södersjukhuset och Karolinska sjukhuset. På Akademiska sjukhuset strålbehandlar man 1 100 patienter per år och ger cirka 17 000 strålfält. Det betyder en hel del administration för avdelningschefen på strålbehandlingsavdel-

ningen, Marie Sjölund.

– Jag har arbetat som avdelningschef under 25 år och har sett utvecklingen av chefsrollen. Förr innebar det att jag var sjuksköterska med ansvar för lönelistor och att delta i enstaka informationsmöten men nu har administration och organisationsutveckling tagit över till stora delar.

– Visst saknar jag ofta den direkta



Onkologkliniken vid Uppsala akademiska sjukhus

- En mottagningsavdelning.
- Två vårdavdelningar med totalt 36 platser.
- En dagvårdsavdelning med cyto-statikamottagning.
- Strålbehandlingsavdelning med fyra linjäracceleratorer. Ger även IMRT, brachyterapi och stereotaktisk strålning.
- En avdelning för protonstrålbehandling.
- En psykosocial avdelning,
- En klinisk prövningsenhet och
- Ett sjukvårdsteam för vård i hemmet.
- Totalt antal anställda: 177.

patientkontakten men jag tror att en välfungerande administration också är en viktig del i det fortlöpande arbetet för patientens bästa.

PATIENTER STÄLLER UPP

Extra mycket patientkontakt har personalen på klinikens två vårdavdelningar. Sigbritt Robert är chef för den ena avdelningen.

>>Cancervårdens egen "detektivbyrå" har på ett och ett halvt år lyckats ställa diagnos på 150 fall där primärtumören inte gått att finna.<<



Barn som besöker kliniken, som patient eller i sällskap med förälder, har en egen lekhörna.

– Det ger oerhört mycket att möta människor som fått denna speciella diagnos som ju är ett hot mot livet. Man kommer nära varandra.

Hon nämner också det fina samarbetet inom sjukhuset.

– Det är spännande att arbeta på ett forskningssjukhus. Det händer mycket och vi får tidigt tillgång till nya behandlingar.

En stor del av klinikens patienter deltar i kliniska studier, både för nya läkemedel och ny strålbehandling. Få patienter tackar nej till att vara med i en studie. För dem innebär det att i en kanske hopplös situation få tillgång till de allra senaste forskningsrönen.

Ylva Eriksson-Nyberg är chef på den andra vårdavdelningen. Hon tycker att det är en förmån att arbeta på ett akademiskt forskningssjukhus.

– Här finns alltid möjlighet att gå på intressanta föreläsningar. Det finns även en positiv press att man skall hänga med i forskningen och känna till vad som är på gång.

– En annan sak som utmärker ett akademiskt sjukhus är att man här handleder ett stort antal läkarkandidater och sjuksköterskor under utbildning.

En effekt av den framgångsrika cancerforskningen är att allt fler patienter kan få polikliniska behandlingar. På Akademiska sjukhuset har man en stor,

nyligen invigd, dagvårdsavdelning för bland annat cytostatikabehandling.

– Men vi fungerar också som akutmottagning för cancerpatienter. De slipper sätta sig och vänta på den vanliga akuten. Det kan bli stressigt för oss, men stimulerande, säger Ann-Margret Kumlin, biträdande chef på enheten.

– Det innebär att vi sjuksköterskor får ta många egna vårdbeslut, säger Lis Sundell., som jobbar på samma enhet. Vi har ett väldigt gott samarbete med läkarna här.

Både Ann-Margret Kumlin och Lis Sundell har arbetat på kliniken i 18 år. Hur blir en jämförelse mellan i går och i dag?



Innehållet i den här påsen räddar inte liv. Men det hjälper människor som har skelettmetastaser till följd av bröstcancer att må lite bättre. Det förhindrar skelettrelaterade händelser. Och det lindrar den smärta som skelettmetastaser oftast medför, så att man kan röra sig lättare.¹⁾

Den här gör samma sak.

Skillnaden är att man kan ta den i lugn och ro hemma, istället för på sjukhuset.

Ref: 1) SPC

Bondronat är en tredje generationens bisfosfonat och innehåller ibandronatsyra. Vid förebyggande av skelettrelaterade händelser hos patienter med bröstcancer och skelettmetastaser doseras Bondronat med 50 mg tablett en gång om dagen eller med 6 mg intravenöst var 3:e till 4:e vecka. Bondronat 50 mg filmdragerade tabletter eller 6 mg/6 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning. För mer information se Fass.se. Tabletten på bilden har naturlig storlek.

Bondronat®
ibandronate
Keep life in motion®

>>De akademiska traditionerna sitter i väggarna och de ger internationell tyngd.<<

– Det är som skilda världar, säger Ann-Margret Kumlin. Behandlingarna är mer komplicerade nu och patienterna mår mycket bättre. Här har vi systemet att patienten har "sin egen" sköterska. Varje sköterska har ansvar för cirka 25 patienter.

Båda två bekräftar att man behöver en särskild inställning för att klara av att jobba länge inom cancervården. Men det svåra vägs upp av allt man får tillbaka i mötet med patienterna.

– Man lär sig att vara tacksam för det man har och att ta tillvara dagarna i livet bättre, säger Lis Sundell.

CANCERDETEKTIVER

Den ombyggda avdelningen är ljus och rymlig.

– Patienterna tycker att det ger ett mervärde med de fräscha lokalerna, säger Ann-Margret Kumlin.

Medarbetare från polikliniska avdelningen har åkt runt på besök till andra cancerkliniker för att få uppslag.

– Vi fångade upp vissa saker, säger överläkare Henrik Lindman. Bland annat har vi nog haft för täta läkarkontroller av patienterna under behandlingens gång. Informationshanteringen behöver vi också se över och effektivisera.

Den kliniska forskningen på onkologikliniken ökar. Det märks bland annat på att nyanställda provningsledare får sitta inträngda i små utrymde kakelklädda labrum.

– Vi är aktiva i 55 kliniska studier för närvarande, berättar överläkare Åke

Berglund. Dessutom har vi ett stort antal prekliniska studier och studier i omvårdnad. En stor del av forskningen bekostas genom anslag från Cancerfonden.

Även Åke Berglund talar om nyttan av patientnära forskning och visionen att kunna skraddarsy behandlingar för varje patient.

– Forskningen kan leda till möjlighet att förutsäga behandlingsresultatet så att vi lär oss sätta in den effektivaste behandlingen.

Den akademiska miljön genererar hög kompetens på kliniken. Nästan samtliga 26 specialister är disputerade.

– Under de senaste åren har ett stort antal av de yngre läkarna disputerat och två andra läkare har blivit professorer, säger Åke Berglund.

Den höga kompetensen utnyttjas bland annat för att lösa särskilt kniviga diagnoser.

– Ibland kan symptomen gäcka rutindagnostiken. Primärtumören går i ett antal fall inte att hitta. Patienten skickas på ständigt nya undersökningar och på olika avdelningar vilket är jobbigt. Inte minst är det pressande att veta att det kan vara bråttom, men ingen behandling kan sättas in.

– För dessa fall har vi upprättat en särskild utredningsavdelning, fortsätter Åke Berglund. Vår målsättning är att ställa diagnos och börja ett behandlingsprogram inom fjorton dagar. Det är viktigt att vi får hit dessa oklara fall tidigt.

Cancervårdens egen "detektivbyrå" har på ett och ett halvt år lyckats ställa

diagnos på 150 fall där primärtumören inte gått att finna.

– Patienterna är ofta i en förtvivlad situation. Prognosen i dessa fall är vanligen dålig. Men de blir mycket tacksamma över tryggheten i att få veta vilken sjukdom de har, säger Gunilla Enblad. Det är även tacksamt för inremitterande läkare.

– Det är en svår patientgrupp att ta hand om, kompletterar Åke Berglund. Men när rätt diagnos är ställd kan vi hitta rätt vårdnivå, vilket även kan innebära vård på hospice.

FORSKNINGEN GÅR FRAMÅT

Men för de som arbetar i forskningsfronten på Akademiska sjukhuset ser ändå framtiden för cancervården ljus ut. Cancerforskningen går stadigt framåt. Antalet cancerfall ökar visserligen på grund av att befolkningen blir allt äldre, men i dag botas närmare 60 procent av alla fall. Visionen om cancer som en framtida kronisk sjukdom är i forskarvärlden fullt realistisk.

På onkologiska kliniken vid Akademiska sjukhuset i Uppsala är personal och patienter delaktiga i den utvecklingen.

– Vänner och bekanta kan tycka att det låter konstigt när jag säger att jag trivs i cancervården, säger Gunilla Enblad. Man måste bara ställa in sig på att det finns svåra sjukdomar. Vi kan göra mycket för patienterna och ge dem meningsfull vård. Man får så mycket tillbaka i det här jobbet.

JAN-OLOF SMEDBERG, FRILANSJOURNALIST, FOTO: ELLIOT ELLIOT



Mayne Pharma

Producerar och marknadsför generiska läkemedel
med fokus på Onkologi



Mer än bara läkemedel

Förutom ett fördelaktigt pris erbjuder Mayne Pharma på Stockholms Mimer.

Detta har vi samlat under ett begrepp – Mayne xtra

mayne xtra

Mayne Pharma (Nordic) AB, Box 34116, 100 26 Stockholm, Sverige. 08-6728500, info@se.maynepharma.com

mayne

*Vinorelbin Mimer 10 mg/ml är ett nytt cytostatikum från Mayne Pharma. Produkten är ett generikum till Navelbine®. Mimer är det företag som registrerade produkten, därav ändelsen. Mayne Pharma är tillverkare av Vinorelbin Mimer och marknadsför produkten i Sverige.

LÄKEMEDELSFORM: Vinorelbin 10 mg/ml, koncentrat till infusionsvätska, lösning.

INDIKATIONER: Icke småcellig lungcancer. Som monoterapi till patienter med lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer där behandling med antracyklin- och taxaninnehållande kemoterapi ej givit önskad effekt eller ej är lämplig.

FÖRPACKNINGSTORLEKAR: 10 x 1 ml, 10 x 5 ml.

För ytterligare information: www.fass.se



Staden San Antonio erbjuder en populär River Walk längs en liten slingrande del av San Antonio River kantad av hotell och rosa, lila och gröna lampor i träden.

Det 28:e årliga bröstcancersymposiet i San Antonio i december gav en bred uppdatering av allt från geners och molekyler betydelse till livskvalitetsaspekter. Stora förhoppningar lades på den translationella forskningen för att bättre kunna förutsäga behandlingseffekt, rapporterar överläkare Elisabet Lidbrink, Karolinska universitetssjukhuset och docent Mårten Fernö, Universitetssjukhuset i Lund.

Bred uppdatering på bröstcancersymposiet i *San Antonio*

San Antonio breast cancer symposium 2005 slog som vanligt nytt rekord när det gäller antalet deltagare. 7 657 personer från drygt 80 länder. Av 1 158 anmälda texter hade 48 valts ut till föredrag, 44 till poster med muntliga presentationer och 688 till vanliga poster.

Det speciella med detta möte är att man inte har några parallella muntliga sessioner. På detta sätt blir mötet fokuserat och deltagarna slipper känna sig som en åsna mellan hörapparna.

Årets möte var ovanligt även på ett annat sätt. Promenaderna på Riverwalk fick göras vid en nära nollgradig temperatur, mot normalt i sommarvärme. Det blev dock betydligt bättre i slutet av mötet.

KVINNLIG INLEDARE

Det var särskilt roligt att en kvinna från Europa fick hålla inledningsanförandet. Martine Piccart-Gelber, Jules Bordet Institute, Bryssel, gick i sitt anförande igenom det paradigmskifte som skedde vid årets bröstcancermöte i St Gallen.

Paradigmskiftet innebär att första steget vid utredningen av primär bröstcancer är att avgöra om den är känslig för endokrin behandling eller inte. Därefter bedöms risken för återfall. Baserat på bedömningen bestämmer man vilken behandling eller vilka behandlingar som är lämpligast, och hur aggressiv den skall vara.

Martine Piccart-Gelber avslutade med att säga att i framtiden måste det biologiska tänkandet i större utsträckning styra behandlingsvalet. Ett utmärkt exempel på detta är utvecklingen av monoklonala antikroppar, t ex trastuzumab, riktade mot tillväxtfaktorreceptorn HER2. Ett annat exempel är beva-

cizumab, riktad mot VEGF (vascular endothelial growth factor).

Kathy Miller från Eastern cooperative oncology group redovisade förlängd progressionsfri överlevnad på drygt fem månader efter tillägg av bevacizumab till paclitaxel vid metastaserande bröstcancer. Studier av adjuvant, understödjande, behandling är på gång, där effekten av bevacizumab kommer att studeras. Man har ännu inte hittat någon prediktiv faktor för effekt av bevacizumab.

Årets William L McGuire memorial lecture hölls av Dennis Slamon, Los Angeles. William McGuire var en av initiativtagarna till bröstcancermötet i San Antonio och en av de verkligt stora när det gäller betydelsen av östrogenreceptorn ER och progesteronreceptorn PgR i bröstcancer. I sitt föredrag beskrev Dennis Slamon bland annat hur ett högt uttryck av HER2 oftast innebär ett högt

uttryck av VEGF. Man har i fas 1-studier vid metastaserande bröstcancer fått positiva resultat när man samtidigt gett trastuzumab och bevacizumab.

STUDIE MED OVANLIG DESIGN

En annan kompetent kvinna, Pirko Kellokumpo-Lehtinen från Finland, presenterade denna studie med lite ovanlig design. Bröstcanceropererade kvinnor med nodpositiva eller nodnegativa tumörer större än två centimeter och som var PgR-negativa randomiserades till antingen tre cykler docetaxel eller åtta cykler vinorelbin följt av tre FEC-kurer (Fluorouracil, Epirubicin, Cyklofosfamid). För de med tumörer som visade överuttryck av HER2 skedde en ny randomisering mellan veckovis trastuzumab i nio veckor eller inget trastuzumab samtidigt med kemoterapien.

Resultaten visade att bröstcanceråterfall (både lokoregionala, fjärrmetastaser

BESKRIVNING AV BIVERKNINGAR GRAD 3-4

	Observationsgrupp (n=1 708)	Trastuzumabgrupp (n=1 678)
	Antal (procent)	Antal (procent)
Patienter med fler än 1 grad 3/4 biverkan	75 (4,4)	132 (7,9)
Patienter med mer än 1 allvarlig biverkan (serious adverse event)	81 (4,7)	117 (7,0)
Dödlig utgång	3 (0,2) (dödsorsak: hjärtdöd, suicid, okänd)	6 (0,4) (dödsorsak: 2 stroke, 1 appendicit, 2 okända, 1 plötslig död)
För tidigt avslutad behandling		143 (8,5)

Tabell 1. Tabellen visar antalet allvarliga biverkningar och antalet icke cancerrelaterade dödsfall som förekom i Herastudien.

och kontralaterala tumörer) var färre i docetaxelgruppen (39 av 502) än i vinorelbingruppen (68 av 507, HR=0,58, p=0,0036). Adjuvant trastuzumab minskade signifikant risken för återfall för de HER2-positiva tumörerna, (11 av 115 mot 26 av 116, HR=0,46, p=0,0078).

Tre års fjärrmetastastfri överlevnad var 93 procent för de som fick trastuzumab jämfört med 76 procent för de som inte fick trastuzumab (p=0,0078), dock ingen säker skillnad i överlevnad.

Studien indikerar att det skulle kunna räcka med nio veckors trastuzumab, vilket onekligen är intressant både ur ekonomisk synvinkel och ur patientsynpunkt. Studien visar också att docetaxel är effektivare än vinorelbin i syfte att minska återfallsrisken: en viktig information med tanke på att vinorelbin används i stor utsträckning och att det hittills saknats randomiserade data om denna behandling.

Uppdaterade resultat från Herastudien presenterades av Richard Gelber. Studien finns tidigare beskriven i Onkologi i Sverige nummer 1/05. En omfattande subgruppsanalys hade nu utförts och den visade att nyttan av trastuzumab var likvärdig (dock med stora konfidensintervall) oavsett ålder, ER-status, land där behandling givits, menstruationsstatus och körtelstatus.

Den sjukdomsfria överlevnaden (primary endpoint) var signifikant bättre för de trastuzumab-behandlade (85,8 procent mot 77,4 procent för de som ej fått trastuzumab, medianuppföljning 1 år, p<0,001). Tid till återfall (secondary endpoint) var också till fördel för samma



grupp (87,3 procent mot 78,7 procent, p<0,001). Totalöverlevnaden skiljde sig inte signifikant mellan grupperna. Biverkningar beskrivs i tabell 1.

En uppföljning av hjärttoxiciteten presenterades också. Som framgår av tabell 2 registrerades få allvarliga hjärtbiverkningar. Sammanfattningsvis var toxiciteten av trastuzumabbehandling låg och

MINSKNING AV HJÄRTATS PUMPFÖRMÅGA (PROCENT)

	Observationsgrupp	Trastuzumab 1 år	
	Antal (procent)	Antal (procent)	Signifikans (p-värde)
Sänkning av LVEF med mer än 10 poäng eller sänkning av LVEF till under normalvärdet	35 (2,27)	118 (7,38)	<0,001
Konfirmerad sänkning av LVEF	9 (0,58)	51 (3,19)	<0,001
Allvarlig hjärtbiverkan	0	10 (0,6)	<0,001
Hjärtddöd	1 (0,06)	0	1,0

Tabell 2. Tabellen visar de hjärtbiverkningar som förekom i Herastudien. Konfirmerad sänkning av LVEF betyder att den kvarställt vid upprepade undersökningar. (LVEF=left ventricular ejection fraction).



Alamo är en av de få historiska platserna i San Antoniotrakten. Här förlorade texasstyrkorna mot en överlägsen mexikansk armé den 6 mars 1836.

hanterbar. Huruvida två års behandling med trastuzumab också är en relativt atoxisk behandling återstår att se.

EPIDEMIOLOG MED MINSKAD RISK

Ett lite annorlunda inslag i konferensen var epidemiologen Leslie Bernstein från Los Angeles. Hon började med att berätta att hon varit elitsimmare som ung och att hon haft menstruationsuppehåll på grund av hård träning. Med en förnöjd min konstaterade hon att hon på detta vis sänkt sin risk för bröstcancer betydligt.

Hon beskrev det rådande kunskapsläget kring livsstil och risk för bröstcancer i USA. Kemoprevention med tamoxifen, serumpreparat (selektiva estrogenreceptormodulerare) och aromatas-hämmare minskar signifikant risken för bröstcancer.

Flera studier visar dock att patientens följsamhet i denna typ av preventionsstudier är extremt låg. Endast 4,7 procent (Port), 41,6 procent (Tchou), 14,6 procent (Mc Kay) och 3,4 procent (Taylor) tog verkligen medicinen fullt ut.

Kvinnor är oroliga för att ta en medicin med biverkningar för en sjukdom som de inte vet säkert om de kommer att få och vill minska sin bröstcancer risk på andra sätt. Att man kan minska risken för bröstcancer genom att föda barn tidigt är välkänt, men att den som föder sitt första barn mellan 35–39 årsålder har högre risk (relativ risk 2,7 procent) jämfört med den som inte föder något barn alls (relativ risk 2,0 procent) var ny kunskap.

I USA var åldern vid första barn 21 år 1970. 1998 var den 24,9 år. I Japan ligger medelåldern för kvinnan vid första

barnets födelse numera på drygt 30 år vilket bidrar till japanernas ökade bröstcancerincidens. 47 olika studier avseende amning bekräftade vikten av att amma för att minska risken för bröstcancer.

Varför skyddar graviditet mot bröstcancer? Man vet inte säkert, men en rimlig hypotes är att hormonet hCG spelar en roll och att den konstant höga dosen av östrogen och progesteron differentierar bröstcellerna. Anledningen till att laktation skyddar mot bröstcancer tros vara att det förhindrar ägglossning.

Fetma är ett ständigt växande problem i USA. Risken för bröstcancer ökar markant med ökande BMI (Body mass index) och riskökningen är mest uttalad för de med bröstcancer i släkten. Ett BMI som är större än 27 innebär en riskökning på 2,88 för de med släktingar med bröstcancer, jämfört med 1,2 för de utan.

Andelen bröstcancer orsakad av fetma beräknas till 4,5 procent i Europa där man räknar med att 13 procent av kvinnorna är feta, motsvarande siffra i USA är 7,6 procent och man räknar med att en tredjedel av kvinnorna är feta.

Fysisk träning leder till att corticotropinfrisättande hormoner ökar och gonadotropinhormonet GNRH och luteiniserande hormon LH går ner, vilket kan leda till utebliven menstruation hos den hårdtränande kvinnan. Ju mer man tränar desto mer sänks bröstcancer risken.

Riskreduktionen är mest uttalad hos dem som inte har släktingar med bröstcancer. I USA räknar man med att 11 procent av all bröstcancer är orsakad av fysisk inaktivitet. Hur man skall få inaktiva kvinnor att röra på sig kunde dock inte föreläsaren svara på.

Intag av grönt te sänker bröstcancer risken signifikant (Wu et al 2003). I grönt te finns ett ämne epigallocatechin-3-gallate (EGCG) som förhindrar tillväxt av bröstceller. Wu har också visat att soja bidrar till riskreduktion av bröstcancer.

Sammanfattningsvis kan man säga att det finns många sätt att minska sin bröstcancer risk och för de som inte börjat tidigare är det väl dags att föda barn, amma, dricka grönt te och motionera nu!

VIKTEN AV STRÅLBEHANDLING

Endast ett fåtal av föreläsningarna handlade om strålbehandling. Här följer rapport om två intressanta föredrag.

N Bijker presenterade 10 års resultat från den stora EORTC-studien som omfattar 1 010 kvinnor med ductal cancer

in situ, DCIS, som är mindre eller lika med fem centimeter och radikalt opererad. Medianuppföljningstid var 10,2 år. Efter 10 år hade 25 procent i den icke strålbehandlade gruppen fått återfall jämfört med 15 procent i den strålbehandlade ($p < 0,0001$). En multivariat-

analys efter operation av DCIS presenteras i tabell 3.

Även om inte återfall av en DCIS innebär ökad risk för död i bröstcancer styrker den här rapporten vikten av radikal kirurgi och strålbehandling speciellt för kvinnor under 40 års ålder.

Michael Gnant presenterade de österrikiska studierna ABCSG 6 och ABCSG 8. I den första studien lät man patienter med invasiv bröstcancer med god prognos och låg risk för lokalt återfall bestämma själva om de ville ha strålbehandling (medianuppföljning 11,3 år). 584 kvinnor valde strålbehandling och 117 avstod. I den andra randomiserades samma typ av patienter till strålbehandling (420 kvinnor) eller ingen strålbehandling (407 kvinnor) (medianuppföljning 4,6 år).

Återfallsprocenten för de strålbehandlade kvinnorna i ABCSG 6 var 3,26 procent jämfört med 5,17 procent i den icke strålade gruppen. Skillnaden var ej signifikant. I ABCSG 8 var skillnaden mellan grupperna signifikant till fördel för den strålade gruppen (0,24 procent jämfört med 3,19 procent, $p < 0,0008$). Ingen skillnad i överlevnad sågs i någon av studierna.

Författarnas konklusion var att strålbehandling efter bröstbevarande ingrepp av invasiv cancer fortfarande är standardbehandling även för kvinnor med låg riskprofil. I selekterade fall, om kvinnan är över 70 år, kan man avstå från strålbehandling då risken för återfall trots allt är låg även om den är högre än om strålbehandling ges.

AROMATASHÄMMARNAS ÖVERLÄGSNA

Österrikaren Raimund Jakesz presenterade en uppdatering av den österrikiska hormonstudien ABCSG 8. ATAC-studien och Big 98-1 har visat aromatas-hämmarnas överlägsenhet vid adjuvant bröstcancerbehandling med en riskreduktion av händelser på cirka 25 procent. Studierna ITA, IES och den kombinerade ABCSG 8/ARNO 95 har visat att det lönar sig att byta till aromatas-hämmare efter 2–3 år med en reduktion av antalet händelser på cirka 40 procent.

Tamoxifen kan därför inte längre anses som standardbehandling.

ABCSG 8 är den enda studie med "switch" till aromatashämmare där ran-

MULTIVARIATANALYS

Variabel	HR (95 procent CI)	p-värde
<i>Alder</i>		
>40 år	1	
<40 år	1,89 (1,21-3,19)	0,026
<i>Metod för upptäckt</i>		
Mammografi ej palpabel	1	
Kliniska symptom	1,55 (1,11-2,16)	0,012
<i>Marginaler</i>		
Fria	1	
Ej fria	1,84 (1,32-2,56)	0,0005
<i>Histologisk typ</i>		
Högt diff	1	
Medelhögt diff	1,85 (1,18-2,90)	0,024
Lågt diff	1,61 (0,93-2,79)	
<i>Typ</i>		
Clinging/micropapillär	1	
Cribriform	2,39 (1,41-4,03)	0,002
Solid/comedo	2,25	
<i>Behandling</i>		
Op och strålbehandling	1	
Endast operation	1,82 (1,33-2,49)	0,0002

Tabell 3. Tabellen visar olika faktorer som innebär ökad risk för återfall efter operation av ductal cancer in situ (HR=relativ risk, p=signifikans).

domiseringen skett redan vid starten av behandlingen. Data efter fem års behandling presenterades nu. 2 529 patienter kunde utvärderas i denna "switch"-analys. Cirka hälften fick tamoxifen i fem år och hälften i två år, följt av anastrozol i tre år.

Efter en medianuppföljning på 30 månader hade 158 händelser rapporterats (lokalt återfall, metastatisk sjukdom och contralateral bröstcancer, HR för sjukdomsfri överlevnad var 0,61, $p=0,01$) till förmån för anastrozolebehandlingen, således en minskning med 39 procent av risken för återfall. Vid beräkning av sjukdomsfri överlevnad från start av adjuvant behandling iaktogs en sänkning av återfallsrisken med 24 procent ($p=0,07$).

Sjukdomsfri överlevnad var 94,4 procent i den anastrozolbehandlade gruppen jämfört med 92,9 procent i den tamoxifenbehandlade. I absoluta tal innebär det alltså endast en skillnad på 1,5 procent. Om en sådan liten skillnad skall innebära att man går över till en regim som innebär biverkningar som inte är riktigt kända på lång sikt och som dessutom är betydligt dyrare kan dock diskuteras.

Delozier från den franska gruppen presenterade data från denna studie där 10 års tamoxifenbehandling jämfördes med 2–3 års behandling. Slutsatsen var att man såg en signifikant sänkning av antalet återfall med 10 års tamoxifenbehandling men ingen skillnad i överlevnad. Detta gällde dock enbart de körtelpositiva patienterna. Nyttan med tamoxifen gällde 5–6 år och därefter fanns ingen nytta med medicineringsen.

Ett säkrare svar på frågan om behandlingstidens påverkan på återfall av tamoxifenbehandling kommer dock när de pågående blindstudierna ATOM och ATLAS är mogna för presentation.

P E Goss, en bister men duktig föreläsare, presenterade en uppdatering av M17-studien där man efter fem års tamoxifenbehandling randomiserat till antingen letrozol eller placebo i fem år. Studien bröts i oktober 2003 efter en interimanalys som visade signifikant effekt för letrozol och de som stod på placebo erbjöds letrozol.

För de kvinnor som påbörjat letrozolbehandling efter en period med placebo såg man en icke signifikant ökning av

antalet frakturer och en signifikant minskning av antalet återfall och signifikant förbättrad överlevnad. Ingen skillnad sågs avseende hjärttoxicitet i grupperna. Goss slutkläm blev ett rättfärdigande av att de brutit studien innan den var klar!

Inledande positiva resultat för en del andra nya droger redovisades, som till exempel SU11248, en "oral multi-target tyrosine kinase inhibitor" riktad mot tillväxtfaktorreceptorerna VEGFR, PDGFR, FLT3 och tyrosinkinaserceptorn KIT (Kathy Miller, Indiana University, Indianapolis, Indiana), E7389, ett anti-tubulin (S L Silberman, Ridgefield Park, USA), temsirolimus, en mTOR-hämmare (Jose Baselga, Valencia) och lapatinib, en tyrosinkinashämmare riktad mot EGFR och HER2 (H L Gomez, Lima).

MED ELLER UTAN ANTRACYKLIN

En möjlig framtida prediktiv faktor är topoisomeras II, som mättes i en stor

trastuzumabstudie (BCIRG 006). Resultat från denna studie redovisades av Dennis Slamon, som för andra gången klev upp i talarstolen. Studien omfattar patienter med HER2-positiv bröstcancer med en behandlingsarm som innehåller antracyklin och en som inte innehåller antracyklin.

Genen för topoisomeras II var amplifierad i 35 procent av fallen. Man fann att de antracyklin-innehållande regimerna fungerade bäst för fallen med topoisomeras II-amplifiering, medan tillägg av antracykliner inte förbättrade prognosen för patienter med normalt topoisomeras II.

Det har diskuterats huruvida patienter med tumörer amplifierade för både HER2 och c-MYC har en sämre prognos och svarar sämre på trastuzumab än de med normalt c-MYC. I studien NSABP B-31 (redovisad av Soonmyung Paik, Pittsburgh) såg man emellertid inte detta samband med trastuzumab. Effekten var god också i den grupp som var c-



Artikelförfattaren Elisabet Lidbrink och Lena Carlsson, verksamhetschef vid Onkologiska kliniken i Sundsvall, fryser bland palmerna i San Antonio.

» De svenska färgerna försvarades denna gång av Sofia Gruvberger-Saal, Lund, som var en av fem pristagare av AstraZeneca scholars award. «

MYC-amplifierad, kanske till och med bättre än i gruppen med normalt c-MYC. Förklaringen kan vara att trastuzumab återställer c-MYC:s apoptos-stimulerande funktion, genom att ta bort den hämmande inverkan som HER2 kan ha på c-MYC.

Stephen Braun, Innsbruck, presenterade resultatet från en metaanalys, där prognostisk betydelse av mikrometastaser i benmärgen (BMM) studerats. Genomgången var baserad på nio studier med sammanlagt 4 703 patienter. Knappt en tredjedel av patienterna hade BMM. Dessa hade två gånger större risk för återfall och död än patienter utan BMM.

Denna skillnad kvarstod i multivariatanalys, inkluderande konventionella prognosiska faktorer. Stephen Braun fastslog att BMM därmed uppnått "level-1-evidence", det vill säga den högsta bevisnivån. Ett annat sätt att studera spridda tumörceller är att detektera dem i blod. I en studie av metastaserande bröstcancer (Matthew Ellis, Houston) var förhöjda nivåer (≥ 5 tumörceller/7,5 ml helblod) associerat med kortare tid till sjukdomsprogression och död.

MOTSATTA RESULTAT

Har HER2 och PgR någon betydelse för effekt av aromatashämmare? ATAC-studien har visat att effekten av anastrozol i förhållande till effekten av tamoxifen är större i ER-positiva/PgR-negativa-gruppen än i ER-positiva/PgR-positiva. Studier med neoadjuvanta behandlingar har visat att aromatashämmare har god effekt i gruppen ER-positiva/HER2 positiva, medan tamoxifen inte har det.

Giuseppe Viale, Milano, redovisade resultat från BIG 1-98-studien, där effekt av adjuvant tamoxifen och aromatasinhibitor, letrozol, studerats för över 8 000 patienter. Resultaten baserades på en central efteranalys av ER, PgR och HER2.

Till skillnad från i ATAC-studien kunde man i BIG 1-98-studien inte visa att letrozols effekt, i förhållande till tamoxifens, var beroende av PgR eller

HER2-status för patienter med ER-positiva tumörer. Studien visade också att de fall som var ER- och PgR-positiva vid rutinanalysen men som blev negativa vid efteranalysen, kliniskt uppträdde som negativa. Detta indikerar betydelsen av fortsatt arbete med kvalitetssäkring av dessa analyser.

Flera presentationer handlade om betydelsen av olika genuttrycksprofiler. John Foekens, Rotterdam, redovisade en multicentrisk validering av en 76-genprofil i ett material bestående av lymfkörtelnegativa patienter.

Syftet med detta arbete var att bättre identifiera olika undergrupper av lymfkörtelnegativa patienter; de som inte behöver någon adjuvant systembehandling alls, de som bara behöver tamoxifen och de som behöver aggressivare behandlingar. Valideringsstudien visade liksom tidigare arbeten att 76-genprofilen var den starkaste prognostiska faktorn i en multivariatanalys, inkluderande andra konventionella prognostiska faktorer, både i den grupp som inte fått någon adjuvant systembehandling och i den gruppen som fått adjuvant tamoxifen.

Tre av generna på denna lista var gemensamma med dem som ingår i 70-genlistan från en annan holländsk grupp (van 't Veer, van de Vijver och medarbetare, Amsterdam). Betydelsen av 70-genprofilen har också verifierats i en multicentrisk valideringsstudie som presenterades av Fatima Cardoso, Bryssel. Christos Sotirou, Bryssel, visade på en poster att man med 70-genprofilen kan dela upp gruppen "histologisk grad 2" (mellanrisk grupp) i två grupper, med god respektive dålig prognos.

Betydelsen av en annan välkänd genprofil, "21-gene recurrence score", i samband med bedömning av risk för lokala återfall presenterades av Eleftherios Mamounas, NSABP, Pittsburgh. Denna genprofil har tidigare visat sig vara av betydelse för att förutsäga risk för fjärrmetastaser bland ER-positiva, lymfkörtelnegativa patienter som fått adjuvant tamoxifen. I en annan studie (ER-positiva och postmenopausala patienter),

som presenterades av William Miller, Edingburgh, var den initiala genprofilen och förändringar i denna associerade med hur patienten svarade på tre månaders neoadjuvant behandling med letrozol.

Den grupp som svarade på behandlingen hade en homogen genprofil, till skillnad från den heterogena genprofilen som man fann bland de patienter som inte svarade på behandlingen. Den heterogena genprofilen för resistens indikerar att den kan förklaras av flera olika signalvägar. En poster (Jenny Chang, Houston) visade en specifik genprofil för effekt av neoadjuvant behandling med taxaner, medan en annan poster visade korrelation med effekt av neoadjuvant behandling med ixabepilone (halvsyntetisk epotilon-analog, som binder till beta-tubulin; Jose Baselga, Valencia).

ESTROGENRECEPTOR I SVENSKT BIDRAG

De svenska färgerna försvarades denna gång av Sofia Gruvberger-Saal, Lund, som var en av fem pristagare av AstraZeneca scholars award. När vi talar om estrogenreceptorn är det ER-alfa vi tänker på, den receptor som i dag används i klinisk rutin. ER-beta är en annan estrogenreceptor med delvis samma egenskaper som ER-alfa, men vars kliniska betydelse vid bröstcancer ännu inte är klarlagd.

Normalt säger vi att ER-alfapositiva är hormonkänsliga medan ER-alfanegativa inte är det. Det har dock tidigare diskuterats om det finns en liten undergrupp bland de ER-alfanegativa, som trots allt kan vara hormonkänsliga. Sofia Gruvberger-Saal visade att patienter med ER-alfanegativ, men ER-betapositiv bröstcancer synes ha god effekt av adjuvant tamoxifen. I den ER-alfapositiva gruppen hade ER-beta inget tilläggsvärde.

Genexpressionprofilen mellan de ER-betapositiva och de ER-betanegativa tumörerna var olika i den ER-alfanegativa gruppen. Denna skillnad såg man inte i den ER-alfapositiva gruppen. Ytterligare

re en presentation pekade åt samma håll, nämligen att man i den ER-alfanegativa gruppen kan identifiera en genprofil associerad med endokrina signalvägar (A S Doane, New York). Det verkar dock inte vara samma tumörer som identifierats i dessa båda studier. I den svenska studien var denna grupp alltså associerad med ER-beta, medan androgenreceptorn verkade vara involverad i den amerikanska.

Några posterpresentationer var svenska: Per Edlund, Gävle, presenterade resultaten avseende toxicitet i studien SBG200-1. Håkan Olsson från Lund presenterade en poster om medfödda bröst anomalies och bröstcancer och Eva von Schoultz från Stockholm hade en poster som presenterade studierna med

HRT vid bröstcancer.

Flera presentationer beskrev markörer associerade med prognos efter adjuvant tamoxifen för ER-positiv bröstcancer: exempelvis metyleringsmarkören PITX2 (Christine Markert-Hahn, Penzberg, Tyskland), en kvot av de två generna HOXB13 (markör för invasivitet och metastasering) och IL-17BR (interleukin 17 B-receptor; M G Erlander, Boston, USA och M P Goetz). Båda dessa studier är bekräftelser av tidigare fynd.

Proliferationsmarkören Ki67 som prediktiv faktor för effekt av neoadjuvant anastrozol i IMPACT-studien presenterades av Mitch Dowsett. I detta arbete hade man tagit prov före start av neoadjuvant behandling, efter två veckors behandling och i samband med ope-

ration. Ki67, men även ER-nivån, efter två veckors behandling, samt tumörstorlek i samband med behandlingens början var viktiga prediktiva faktorer.

I en annan studie hade TGFBR2, IGFBP4 och STAT1 betydelse för ovanstående frågeställning (Susan Bray, Dundee).

Sammantaget kan man säga att mötet gav en bred uppdatering av allt från geners och molekylers betydelse till livskvalitetsaspekter. Stort fokus och stora förhoppningar på framtiden lades på den translationella forskningen för att bättre förutsäga behandlingseffekt och också hitta nya mål för riktad cancerbehandling.

ELISABET LIDBRINK ÖVERLÄKARE, MED DR, RADIUMHEMMET, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET



MÅRTEN FERNÖ DOCENT I EXPERIMENTELL ONKOLOGI, UNIVERSITETSSJUKHUSET I LUND



PROCREN[®]
DEPOT
LEUPRORELIN

**Förfylld spruta
11,25 mg**

Enkel GnRH-administrering



Abbott
A Promise for Life

ABBOTT SCANDINAVIA AB
Gårdsvägen 8 • Box 509 • 169 29 Solna
Tel: 08-546 567 00 • www.abbott.se

Indikation: Prostatacancer i avancerat stadium då orkidektomi ej anses indicerad. **Dosering:** Den rekommenderade dosen för subcutan injektion är 11,25mg en gång var tre eller förbättring. **Förpackning:** Procren Depot 11,25 mg förfylld spruta består av en förfylld spruta med 23 G nål och två st spritsuddar. **Kontraindikationer:** Överkänslighet n ämne. För fullständig Produktinformation, se www.fass.se

n
iälp-

SWE/12403/2008

Utvecklingen inom KML

KML-presentationerna vid American Society of Hematologys (ASH) kongress 2005 i Atlanta, USA, handlade bland annat om långtidsuppföljning av patienter som behandlats med imatinib (Glivec). Ämnen som togs upp var betydelsen av gott initialt molekyllärt svar, uppkomst av punktmutationer i ABL-kinasdomänen vid imatinibterapi och de första kliniska resultaten av andra generationens tyrosinkinashämmare (dasatinib, AMN-107).

BEHANDLING AV NYUPPTÄCKT KML

Bengt Simonsson, Uppsala, redovisade intressanta data från en 54-månadersuppföljning av patienter som behandlats med imatinib inom ramen för IRIS-studien (International Randomized Interferon versus ST1571). I denna fas III-studie, som pågick år 2000 vid 177 center i 16 länder, randomiserades 1 106 patienter med nyupptäckt KML (medianålder 51 år) mellan imatinib 400 mg x 1 och interferon-cytarabin subkutan injektion.

Tidigare publicerade data (NEJM, O'Brien, S et al 2003;348;994) har visat högre andel cytogenetiska responser (CgR) och färre fall av sjukdomsprogress i imatinibgruppen. Vid 54 månader står 72 procent av de patienter som randomiserats till imatinib fortfarande på denna medicin (mediandos 400 mg/dag). 93 procent i imatinibgruppen lever och har inga tecken på accelererad fas (AP) eller blastkris (BC). Andelen komplett hematologisk respons var 98 procent, major CgR av dem var 92 procent, varav komplett CgR 86 procent.

Patienter med major CgR efter ett år med imatinib har 96 procents chans att leva vidare utan tecken till accelererad fas eller blastkris vid 54 månader jämfört med 81 procent för gruppen som inte hade någon major CgR vid ettårskontrullen. Av dem med komplett CgR och därtill gott molekyllärt svar vid ett år är 100 procent progressionsfria vid 54 månader!

Intressant var att andelen patienter som försämras i sin sjukdom är lägre under tredje och fjärde året jämfört med år

ett och två. Data från studien talar även för att patienter med hög risk (enligt Sokal) har en något sämre överlevnad (81 procent) jämfört med intermediär till låg risk. Högriskpatienter som uppnår komplett CgR efter ett år har dock en likvärdig prognos, vilket talar för att dessa patienter inte längre ska allo- gentransplanteras utan att först ha prövat imatinib.

IMATINIB FÖRLÄNGER ÖVERLEVNAD

Francois Guilhot, Poitiers, Frankrike, har jämfört behandlingsresultatet för de som randomiserats till imatinib inom ramen för IRIS med de med nyupptäckt KML som behandlats med interferon och cytarabin i den franska CCML91-studien. Komplet CgR uppnåddes hos 91 procent med imatinib (IRIS-studien) jämfört med 32 procent i CML91. Överlevnaden (overall survival) var vid 36 månader 92 procent för imatinib jämfört med 84 procent för interferon och cytarabin.

Sammantaget torde ingen i dag tvivla på att imatinib jämfört med tidigare terapier förlänger överlevnaden hos patienter med KML.

John Goldman, London, redovisade ett material på 101 patienter som behandlats med imatinib inom ramen för IRIS och som följts systematiskt genom att med DNA-teknik mäta spår av KML-sjukdomen i blodet (qRT-PCR bcr-abl). Vid tolv månader sågs ett gott molekyllärt svar (MMR, minimal molecular remission; ≥ 3 log minskning av qRT-PCR bcr-abl) hos 46 procent av patienterna. Vid 44 månader var andelen MMR 75 procent. Slutsatsen är att de patienter som efter ett år med imatinib uppnått komplett CgR men inte MMR har en god chans till ytterligare minskning av MRD (minimal residual disease, mängden sjukdom som är kvar) med fortsatt imatinib-behandling.

Kan man då sätta ut imatinib vid molekyllär remission? Det finns inga större systematiska studier ännu och den allmänna uppfattningen är att detta inte är möjligt utom hos de som behandlas

på grund av återfall efter allogen stamcellstransplantation.

Phillipe Rousselot, Bordeaux, har i sin studie satt ut imatinib hos åtta patienter med molekyllär remission (bcr-abl ej påvisbart med känslig PCR-teknik) som varat minst två år. Patienterna har sedan följts mer än 30 månader med qRT-PCR bcr-abl. I fyra av åtta fall sågs ett molekyllärt återfall, där dock samtliga svarade vid återinsättning av imatinib. I fyra fall kvarstod den molekyllära remissionen utan behandling. Noterbart var att tre av dessa patienter tidigare var behandlade med interferon. Rapporten antyder att det kanske trots allt är möjligt att sätta ut imatinib hos vissa patienter.

IMMUNTERAPI ETT ANNAT SÄTT

Flera tidigare arbeten har visat att varken imatinib eller den nya generationens tyrosinkinashämmare (dasatinib, AMN107) kommer åt icke-delande KML-stamceller (CD34-positiva). Dessa celler kan tänkas ge upphov till återfall vid utsatt imatinibterapi. Mhairi Copland, Glasgow, visade i en in vitro modell att farnesyltransferasinhhibitorn BMS-214662 ensamt eller i kombination med dasatinib eller imatinib är högggradigt effektiv mot KML-stamceller (CD34-positiva).

Ett annat sätt att angripa liten mängd kvarvarande sjukdom (MRD) är olika former av immunterapi. Monica Bocchia, Bologna, har tagit fram ett peptidvaccin, CMLVAX100, som inducerar T-cellssvar riktat mot p210, en del av den gen som orsakar KML. I en fas II-studie med 21 patienter som hade kvarvarande sjukdom trots imatinib fick patienterna en serie om sex vaccinationer med CMLVAX100, och hos de som svarade på behandlingen görs ytterligare boosterdoser med fyra till sex månaders intervall.

Hos alla undersökta patienter erhöles ett immunologiskt svar och hos flertalet med liten mängd kvarvarande sjukdom också signifikant minskning av tumören, mätt med cytogenetiska och molekyllärbiologiska metoder. Vid större

och AML går framåt

Utvecklingen inom kronisk myeloisk leukemi (KML) går fortsatt snabbt. Och kanske ser vi början till ett lyft inom akut myeloisk leukemi (AML). De slutledningarna gör Martin Höglund, överläkare vid verksamheten för hematologi, Akademiska sjukhuset i Uppsala av presentationerna vid American Society of Hematologys kongress i Atlanta i december 2005.

mängd kvarvarande sjukdom (hematologisk remission med 100 procent Ph⁺-benmärg) sågs inte någon reduktion av tumörmassan.

Slutsatsen är att CMLXAX100 kombinerat med imatinib har en synergistisk effekt hos de som har liten mängd kvarvarande sjukdom (MRD). Jämförande studier (CMLVAX100 kombinerat med imatinib versus enbart imatinib) planeras.

Trots allt finns en grupp KML-patienter som inte svarar på imatinib (primär resistens) alternativt utvecklar ett nytt stadium av sjukdomen efter initialt gott terapisvar (sekundär resistens). I flera arbeten presenterades preliminära resultat av de första fas II-studierna med dasatinib (BMS-354825), som ju är en ny bred hämmare av såväl bcr-abl som SRC-kinaser.

Dasatinib är *in vitro* mer potent än imatinib vad gäller cytotoxisk effekt på bcr-abl-positiva tumörceller och har effekt mot flertalet, men inte alla, imatinibresistenta cellinjer. Genomgående fynd i redovisade studier var en hög andel hematologiska svar samt, beroende på sjukdomsstadium, betydande andel

patienter med cytogenetisk respons. Exempelvis redovisade Moshe Talpaz, Houston, ett material på 75 svårt sjuka patienter med KML i myeloisk blastkris, varav 34 utvärderbara och följda under minst sex månader. Hos 55 procent av dessa sågs ett komplett hematologiskt svar och 27 procent uppnådde komplett cytologisk respons. Dominerande biefekter var ödem, trombocytopeni och anemi. Det intressanta är förstås hur länge effekten av dessa överraskande goda terapisvar är bestående. Även med substansen AMN107 redovisades likartade, om än något mer preliminära resultat.

Hur vanligt är punktmutationer i abl-kinasdomänen vid imatinib-behandling? Simona Soverini, Bologna, har undersökt 319 imatinibresistenta patienter med KML eller Ph-positiv akut lymfatisk leukemi varav flertalet fortfarande befann sig i kronisk fas med avseende på sådana punktmutationer (sekvensering enligt HPLC-metodik).

I 50 av 114 sekundärt resistenta patienter kunde man påvisa en eller flera mutationer jämfört med 41 av 142 med primär resistens. Vissa punktmutationer,

främst så kallade P-loopmutationer respektive codon 315, var associerade med en mycket dåligt prognos. Andra typer av punktmutationer tycks åtminstone kortsiktigt sakna prognostisk betydelse.

NYTT OM AML

Kanske ser vi början till ett lyft inom Akut myeloisk leukemi, AML, ett område som de senaste åren tycks ha stått still.

Några huvudteman på AML-sessionerna var nya cytogenetiska avvikelser av prognostisk betydelse, värdet av MRD-analys med förfinad flödescytometri, nya icke-cytostatiska droger, immunterapi och leukemiska stamceller.

Ett problem vid AML är att omogna leukemiska stamceller tenderar att överleva även till synes lyckad induktionsbehandling för att senare ge upphov till återfall. I ett uppmärksammat föredrag visade Anna van Rhenen, Amsterdam, att huvuddelen leukemiska stamceller vid AML finns bland gruppen CD34-positiva/CD38-negativa celler.

En hög andel sådana celler vid diagnos respektive i MRD-situationen korrelerar till hög återfallsrisk. Frågan är

om man kan särskilja sådana leukemiska stamceller (CD34-positiva/CD38-negativa/) från normala blodbildande stamceller (CD34-positiva/CD38-negativa)?

Den holländska gruppen visade elegant att man såväl vid diagnos som vid kvarvarande sjukdom (MRD) med hjälp av flödescytometri och en ny monoclonal antikropp riktad mot cellyte-antigenet CLL-1 (C-type lectinlike molecule) kan särskilja leukemiska stamceller (CLL-1-positiva) från normala stamceller (CLL-1-negativa) respektive regenererande omogna myeloiska celler (CLL-1-negativa).

Upptäckt av kvarvarande leukemiska stamceller med sådan specifik metodik kan ge viktig prognosisk information, underlag för terapibeslut och, i framtiden, definiera mål för antikroppsbehandling.

ICKE-CYTOSTATISKA DROGER

Ett flertal arbeten behandlade nya, lovande icke-cytostatiska droger. Några av dessa är nu i tidig klinisk prövning. Exempelvis har in vitrostudier visat en synergistisk effekt mellan proteasomihäbitorn bortezomib (Velcade) och antracycliner.

Eyal Attar, Boston, redovisade en fas I-studie omfattande 30 patienter med AML i sitt första återfall och/eller äldre AML med dåliga prognosfaktorer. Samtliga patienter erhöll en kombination av standardkemoterapi (idarubicin och cytarabin) med bortezomib dag ett, fyra, åtta och elva i doser 0,7–1,5 mg/m². Studien visade ingen dosbegränsande toxicitet, men inbegrep några fall av utdragen trombocytopeni. Hos 58 procent förekom kompletta remissioner. Baserat på dessa lovande resultat har man nu startat en fas-II-studie med idarubicin-cytarabin och bortezomib 1,3 mg/m².

Cirka 30 procent av de vuxna som har AML har en avvikelse i FLT3-genen vid diagnos. Ett flertal mer eller mindre specifika FLT3-inhibitorer, främst PKC412 och lestaurtinib (CEP-701) är nu i fas II-prövning. Mark Levis, Omaha, randomiserade fyrtiotvå FLT3-positiva patienter med AML i första återfall till be-

>>Sammantaget torde ingen i dag tvivla på att imatinib jämfört med tidigare terapier förlänger överlevnaden hos patienter med KML.<<

handling med enbart kemoterapi (MEALt HiDAC) alternativt kemoterapi följt av peroral behandling med lestaurtinib. I gruppen som fick tilläggsbehandlingen med lestaurtinib sågs ett terapisvar hos tio av sjutton patienter jämfört med fyra av sjutton i gruppen som bara fick kemoterapi. Det fanns också en stark korrelation mellan känslighet in vitro och klinisk respons. Resultaten är uppmuntrande, men givetvis krävs ett större patientantal och en längre uppföljningstid.

Även inom AML finns ett nyvaknat intresse för immunterapi. Transkriptionsfaktorn "Wilms tumor protein 1" (WT1) uttrycks starkt hos flertalet leukemiska blaster, omogna vita blodkroppar. Keilholz Ulrich, Berlin, hade i en fas II-studie behandlat tolv patienter med refraktär eller progredierande AML genom att vaccinera med WT1-peptid två gånger i veckan under en månad och därefter månatligen. Det immunstimulerande medlet GM-CSF gavs, med svar (T-cellsrespons) hos tio av tolv patienter. I fyra fall noterades ett terapisvar med stabilisering av sjukdomen och ett minskat antal blaster i periferin. Inga toxiska effekter av immunterapi. Ytterligare studier är på gång.

CYTOGENETISKA AVVIKELSER

Flera arbeten behandlade tidigare helt okända respektive nyligen karakteriserade cytogenetiska avvikelser (främst mutationer) vid AML. Intressantast var kanske Susanne Schnittger, München, som studerat den prognostiska betydelsen av nucleophosmin genmutation

(NPM) hos 977 nydiagnostiserade AML-fall. Patienterna karakteriserades även med avseende på karyotyp respektive FLT-status. Totalt var det 32 procent NPM-positiva fall, i gruppen med normal karyotyp var det hela 49 procent. NPM-positiva patienter hade högre CR-frekvens, längre tid till återfall och tendens till bättre överlevnad. Speciellt gruppen NPM-positiva/FLT3-negativa hade en klart bättre prognos. Man visade även att NPM kan användas som MRD-markör (PCR-teknik).

Francesco Buccisano, Rom, har studerat det prognostiska värdet av MRD mätt med förfinad flödescytometrisk teknik. I en grupp på 94 patienter med intermediär risk-AML fann man att fynd av kvarvarande sjukdom (MRD) mätt med avancerad flödescytometri vid avslutad konsolidering korrelerade starkt till återfall. Även vid multivariatanalys var det ett starkt negativt prognostiskt tecken. Flera andra grupper presenterade arbeten med likartade budskap. Ska beslut om intervention (läs: allogen stamcellstransplantation eller inte) baseras på resultat av sådana MRD-analyser? En viktig, men ännu obesvarad fråga!

Tumörlyssyndrom, TLS, är en fruktad komplikation vid nyupptäckt akut leukemi och lymfom. Pau Montesinos, Valencia, hade studerat riskfaktorer för utveckling av TLS respektive svår TLS i en studie om 614 vuxna patienter med nyupptäckt AML.

Totalt utvecklade 101 patienter (17 procent) TLS, varav 29 patienter (5 procent) svår TLS. I gruppen svår TLS var mortaliteten 83 procent!

Riskfaktorer för svår TLS var AML typ M4/M5, antal vita blodkroppar (LPK, fler än 75x10⁹/L), högt se-kreatinin, högt s-urat, kraftigt förhöjt lactatdehydrogenase (LD). Med hjälp av prognostiskt index baserat på de enkla variablerna (vid diagnos) LPK, se-urat, se-kreatinin och S-LD kunde man avgränsa en grupp med mycket hög risk för svår TLS. Dessa fall är rimligen kandidater för särskilda förebyggande åtgärder, till exempel rasburicase som ju bryter ned redan bildat urat.

MARTIN HÖGLUND ÖVERLÄKARE, VERKSAMHETEN FÖR HEMATOLOGI AKADEMISKA SJUKHUSET, UPPSALA



RITUXIMAB

framgångsrik i behandling av lymfom

Studier med den monoklonala CD20-antikroppen rituximab (Mabthera) dominerade bland presentationerna om lymfom vid ASH-kongressen. Det är imponerande hur standardbehandling av B-cellslymfom förbättras med tillägg av denna antikropp utan att biverkningarna ökar.

Den viktigaste studien var den tyska så kallade Ricoverstudien som randomiserade 1 330 äldre patienter med aggressiva B-cellslymfom i fyra grupper. Alla fick CHOP, det vill säga cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin och prednisolon, var fjortonde dag med tillägg av tillväxtfaktorer för granulocyter.

De randomiserade grupperna fick vardera 6 eller 8 kurer CHOP, med eller utan tillägg av Mabthera. De patienter som fick tillägget klarade sig betydligt bättre, men bland dessa patienter var det ingen skillnad mellan 6 eller 8 kurer CHOP. Frågan kvarstår om CHOP-Mabthera givet med 21 dagars mellanrum (tillväxtfaktorer behövs inte) är likvärt med var fjortonde dag som användes i studien.

STRÅLBEHANDLING SPELAR LITEN ROLL

En historisk analys gjordes mot en tidigare publicerad fransk studie (Gelastudien) som studerat samma patientgrupp som fått CHOP-Mabthera var tredje vecka. CHOP-Mabthera var fjortonde dag vann denna jämförelse. Randomiserade studier pågår för att bekräfta fyndet. Ricoverstudien har kritiserats för att man varit frikostig med strålbehandling och möjligen (resultaten presenterades inte) har de som fått den kortare behandlingen med 6 kurer fått mer strålbehandling. Kritiken är oberättigad eftersom strålbehandling inte påverkar utgången nämnvärt för denna patientgrupp.

Detta visades på ett snyggt sätt i en fransk studie som studerat knappt 600 äldre patienter med aggressiva lymfom som hade begränsad sjukdomsutbred-

ning. Riktningen inom lymfombehandling just nu är mindre strålbehandling, dostätare cytostatikabehandling och mer monoklonala antikroppar. Framgångarna för en anti-kropp, rituximab (Mabthera), har blivit så stora att det är svårt för andra substanser att visa framfötterna, skriver **Hans Hagberg**, överläkare vid Akademiska sjukhuset i Uppsala, som varit på American Society of Hematology i Atlanta i december 2005.

ning. Patienterna fick först cytostatika (fyra kurer CHOP var tredje vecka), därefter fick hälften tillägg med strålbehandling mot all känd sjukdom med 2 Gray/fraktion till 40 Gray och hälften fick ingen ytterligare behandling. Det var ingen skillnad i återfallsfri överlevnad eller total överlevnad. Den enda skillnaden var att patienter som fått strålbehandling fick första återfall oftare utanför strålat område.

UNDERHÅLLSBEHANDLING HET FRÅGA

Underhållsbehandling med Mabthera efter avslutad primärbehandling är just nu en brännande fråga. En av de större studierna i Europa, där även Sverige deltagit, har studerat patienter med återfall av follikulärt lymfom det vill säga lågmalignt lymfom. Patienterna fick först sex kurer CHOP med eller utan Mabthera var tredje vecka och därefter lottades de patienter som svarat bra på behandlingen till att antingen upphöra med behandlingen eller fortsätta med Mabthera en gång var tredje månad i två år.

Andelen patienter som förbättrades var större hos den grupp som fick CHOP-Mabthera (85 procent) jämfört med enbart CHOP (73 procent). Vad gäller underhållsbehandlingen höll sig sjukdomen borta under längre tid för de som fick underhållsbehandling med Mabthera (median 52 månader) jämfört med de

som inte fick underhåll (median 15 månader) och det var också en trend till bättre överlevnad för dessa patienter.

Biverkningarna med underhållsbehandlingen var inte stora. Lite mer neutropenier och infektioner noterades. Andra studier gav samma resultat det vill säga signifikant förlängd återfallsfri överlevnad vid underhållsbehandling med Mabthera. En viktig fråga inom lymfomvärlden i dag är hur Mabthera skall doseras på optimalt sätt både ur medicinsk och ekonomisk aspekt.

Framgångarna för Mabthera har blivit så stora att det är svårt för andra substanser att just nu visa framfötterna. Ett intressant läkemedel är bortezomib, Velcade, en proteasomhämmare som börjar få en etablerad plats i behandlingen av myelom. Tidigare har Velcade visat sig ha hygglig effekt som ensam behandling av mantelcellslymfom. Detta bekräftades på ASH-mötet, dessutom visades att Velcade hade bra effekt som ensam behandling av immunocytom, Waldenströms sjukdom. Ett par studier visade att man kan kombinera Velcade med Mabthera och sådana kombinationer kommer att studeras i framtiden.

Sammanfattningsvis är riktningen inom lymfombehandling mindre strålbehandling, dostätare cytostatikabehandling (men inte större slutdos) samt mer monoklonala antikroppar.

HANS HAGBERG DOCENT, ÖVERLÄKARE, AKADEMISKA SJUKHUSET, UPPSALA



RISKBEDÖMNING PÅ NÄTET

– *cancerepidemiologi för allmänheten*

Forskning visar att cancer kan minska med femtio procent med ett sunt leverne. Med webbportalen Påverka din cancer kan allmänheten bedöma sin cancerrisk och ändra sina levnadsvanor därefter. Webbportalen är ett samarbete mellan Karolinska institutet och Harvard center of cancer prevention.

Cancer är den näst vanligaste dödsorsaken efter hjärt- och kärlsjukdomar i Sverige. Varje år dör omkring 22 000 svenskar i cancer. Alltmer forskning ger nu stöd åt teorin att man med bättre levnadsvanor skulle kunna minska förekomsten av cancer med upp till 50 procent.

På Harvard center of cancer prevention, HCCP, i USA har man utvecklat webbportalen Your cancer risk för att upplysa allmänheten om fördelarna med ett sunt leverne. Portalen baserar sig på den senaste forskningen inom cancerepidemiologi. De tolv vanligaste cancerformerna finns representerade.

Efter att ha valt vilken cancerform man önskar få en riskbedömning för fyller användaren i ålder, kön och svarar på ett antal frågor om levnadsvanor och ärftliga faktorer. Därefter får man en individuell bedömning av risken att drabbas av cancer. Användaren får även råd och anvisningar för hur han eller hon kan minska sin risk.

MYCKET LYCKAT PROJEKT

Your cancer risk har visat sig vara ett mycket lyckat projekt. Sedan introduktionen i januari 2000 har portalen fått stor uppmärksamhet och den är i dag mycket välbesökt. En översättning till franska är under utveckling i samarbete med ett kanadensiskt universitet. Även en spansk version, riktad till den spansktalande delen av den amerikanska populationen, kommer att lanseras i USA.

Karolinska institutet har samarbetat med HCCP för att överföra portalen till

svenska. Det är den första versionen som även inkluderar en anpassning till en annan kultur.

Till grund för dessa tester ligger ett riskindex, även det utarbetat av HCCP. Baserat på diverse riskfaktorer i USA har forskarna tagit fram en populationsmedelrisk som de individuella riskerna sedan jämförs med. Cancerskatten sätts på så vis i ett sammanhang.

Det svenska projektet heter Påverka din cancerrisk och webbportalen lanserades i oktober 2004 på adressen www.cancerrisk.info. Den svenska portalen är uppbyggd enligt HCCP:s modell, med målsättningen att på ett lättfattligt sätt informera svenskarna om vikten av hälsosamma levnadsvanor och om möjligheten att själv kunna påverka risken att drabbas av cancer.

För att möjliggöra en riskbedömning krävs att alla skillnader i rekommendationer, medicinska vanor, levnadsvanor, etnisk sammansättning etcetera är identifierade. Också åsiktsskillnader i forskarvärlden om bland annat orsakerna till cancer och rekommendationer för till exempel olika typer av tester har vägts in. Dessa skillnader återspeglas i populationsmedelrisken och har anpassats till svenska förhållanden.

HALVERAT ANTAL CANCERFALL

I ett samhälle med svårtillgänglig sjukvård, särskilt cancervården, och en allmänt upplevd tidsbrist blir behovet av lättåtkomlig information stort. IT:s influenser i samhället i Sverige är bland de högsta i världen. Över 80 procent av alla

mellan 16 och 64 år har tillgång till internet i hemmet eller på arbetet och internet är därför ett utmärkt medium för att nå ut till en bred allmänhet.

Samtidigt är kravet på att informationen ska vara av hög kvalitet viktigt, inte minst när det rör sig om den egna hälsan. Information om cancer går att hitta men frågan är om den är tillförlitlig. Karolinska institutet som informationskälla borgar för hög kvalitet.

Den moderna människan behöver tillförlitliga råd, framför allt med en svårtillgänglig sjukvård och utbredd tidsbrist. Med hjälp av en förbättrad information om riskerna att drabbas av cancer och med tips och råd för den enskilde individen om hur han eller hon kan minska sin risk skulle antalet cancerfall teoretiskt sett kunna halveras. Förebyggande åtgärder är dessutom billigare än behandling, därtill förenat med mindre lidande.

Påverka din cancerrisk är ett angeläget folkkupplysningsprojekt. De fakta forskarna har i dag talar ett tydligt språk – förekomsten av cancer kan minskas om en hälsosam livsstil anammas.

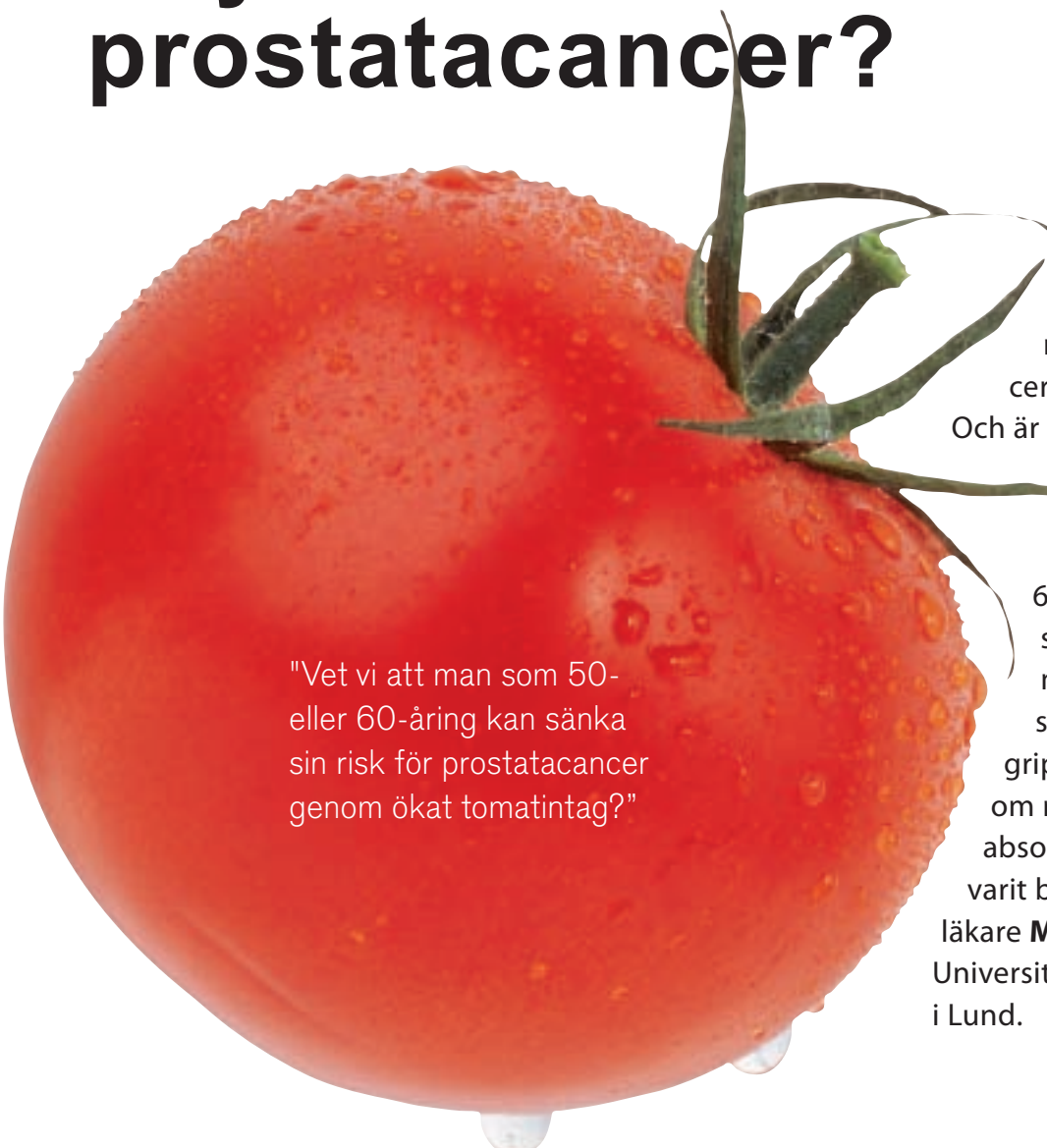


»» Alltmer forskning ger nu stöd åt teorin att man med bättre levnadsvanor skulle kunna minska förekomsten av cancer med upp till 50 procent. ««

PER HALL PROFESSOR, INSTITUTIONEN FÖR MEDICINSK EPIDEMIOLOGI
OCH BIOSTATISTIK KAROLINSKA INSTITUTET



Skyddar tomater mot prostatacancer?



"Vet vi att man som 50- eller 60-åring kan sänka sin risk för prostatacancer genom ökat tomatintag?"

Skapar det inte mer oro än upplysning att bedöma cancerrisken på webben? Och är det inte att gå lite väl långt att rekommendera 50- och 60-åriga män att öka sitt tomatintag för att minska risken för prostatacancer? En övergripande undervisning om riskfaktorer och de absoluta riskerna hade varit bättre, menar överläkare **Mef Nilbert**, Universitetssjukhuset i Lund.

På webbsidan www.cancerrisk.info finner man portalen Påverka din cancer (se artikel sid 54) vars syfte är att informera om riskerna för olika cancerformer och vad man kan göra för att förhindra att drabbas. Läsaren möts av en portal med tydlig information, snygga färger, bra söksystem och frågeformulär som är lätta att använda.

Portalen är dock i behov av ytterligare lite redigering avseende stavfel, uppdatering av länkar och rättning av kommentarer som:

"Bukspottkörtelcancer har få kontrollerbara riskfaktorer. Det är dock fortfarande viktigt att känna till risken och hur riskfaktorerna är relaterade".

(Om man inte kan göra något åt risk-

faktorerna kan det väl inte vara särskilt viktigt att känna till dem.)

På startsidan finns en meny där man kan välja bland tolv cancerformer, bland annat bröstcancer, prostatacancer, lungcancer och tjocktarmscancer. När detta val gjorts besvarar man ett antal frågor om ärftlighet och livsstil, som till exempel: "Äter Du mer än tre portioner grönsaker om dagen?" med tillägget "En portion motsvarar en kopp råa, gröna bladgrönsaker eller en halv kopp andra råa eller kokta grönsaker." En annan fråga lyder: "Dricker Du normalt en eller flera glas vin om dagen?" med tillägget "Ett glas vin motsvarar en burk öl eller fyra cl starksprit". Läsaren kan besvara frågorna med Ja eller Nej.

Utfallet sammanfattas i en färgskala där läsarens risk bedöms som låg, medel eller hög.

TYDLIG UTAN ATT SKAPA ORO

Jag tror vi behöver lära oss mer om riskfaktorer för cancer och hur vi kan påverka dessa. Jag tror att det finns ett informationsbehov. Jag tycker därför att initiativet till webbportaler för denna typ av information är bra.

Samtidigt som information är önskvärd saknar vi i dag kunskap om hur propaganda av detta slag påverkar oss. Kan vi vara tydliga utan att skapa oro? Eller kan detta uppfattas som en i raden av larmrapporter (hos en av världens friskaste populationer)? Påverkar informa-

tionen beteendet hos de man önskar skall förändra sina livsstilsfaktorer eller skapar den mer oro hos de som hamnar på överrisker till exempel på grund av ärftlighet eller andra sjukdomar?

Frågan är om de flesta inte hade varit mer hjälpta av en mer övergripande undervisning om riskfaktorer. Jag menar att vi måste introducera och förklara de absoluta riskerna och i vilken omfattning dessa kan påverkas.

När man som på www.cancerrisk.info väljer en specifik cancertyp och får en individuell bedömning frågar jag mig: Kan vi verkligen översätta epidemiologiska data till individuella riskbedömningar? Avseende colorektal cancer ges tipsen att äta multivitamin-tabletter och acetylsalicylsyrepreparat, ASA. Kan detta verkligen generellt rekommenderas?

Om så är fallet tycker jag att absoluta vinster, liksom potentiella biverkningar bör diskuteras.

Min make testade förstås direkt sin risk för prostatacancer och hamnade på under medelrisk. Webbportalen informerar dock trots detta om följande:

"Minimera Din risk. Det finns en sak Du kan göra för att minska risken. Ät fem portioner tomatinneållande mat per vecka."

När han klickar i rutan för ökat tomatintag sjunker risken för prostatacancer till minsta möjliga nivå samtidigt som han får tips om hur man kan öka tomatintaget: *"Tomatinneållande mat inkluderar spagbettiås, tomater, salsor och även pizzasås! En portion motsvarar ungefär en halv kopp sås. Ju mer Du äter desto bättre. Här följer några förslag på hur Du kan öka ditt intag av tomatinneållande mat:*

- *Toppa pastan med extra spagbettiås.*
- *Lägg till hackade tomater eller salsa till din spagbettiås, soppa eller gryta.*
- *Ät färsktomater på samma sätt som Du äter äpplen.*
- *Tillsätt lite hackade tomater det sista Du gör när Du steker något."*

Är inte detta att gå väl långt? Vet vi att man som 50- eller 60-åring kan sänka sin risk för prostatacancer genom ökat tomatintag?

Under sommarmånaderna brukar maken i ett närbeläget ekologiskt växthus köpa små smärkrika tomater, med högt tomatintag som följd. Men intaget är lägre nu med dyra, blekröda, smaklösa vintertomater. Skall man då överväga att öka tomatintaget på annat sätt och vad händer om det sker genom ökat intag av pizzasås?

MEF NILBERT ÖVERLÄKARE, ONKOLOGISKA KLINIKEN, UNIVERSITETSSJUKHUSET, LUND



ERBITUX®
CETUXIMAB

Blocks EGFR – opens new options

Metastatic colorectal cancer*

Targeting EGFR for enhanced therapy

*In combination with irinotecan after irinotecan failure in EGFR-expressing tumors

Merck Oncology | Targeting Cancer for Better Lives

Erbixux®
Merck AB
Infusionsvätska, lösning 2 mg/ml F Rx
Antineoplastiskt medel, monoklonala antikroppar L01XC06
Deklaration. 1 ml infusionsvätska innehåller: Cetuximab 2 mg, natriumdivätesfosfat, dinatriumfosfat, natriumklorid, vatten för injektionsvätskor. **Indikation.** Erbixux i kombination med irinotekan, är indicerat för behandling av patienter med epidermal tillväxtfaktorreceptor (EGFR)-positiv metastaserande kolorektalcancer efter terapi-svikt med cytotoxisk behandling innehållande irinotekan. **Varningar och försiktighet.** Endast patienter utan signifikant njur- och leverfunktionsnedsättning har studerats hittills (serumkreatinin ≤ 1,5 gånger, transaminaser ≤ 5 gånger och bilirubin ≤ 1,5 gånger den övre gränsen för normalvärdena). Cetuximab har inte studerats hos patienter med en eller flera av följande laboratorieparametrar: hemoglobin < 90 g/l, leukocyter < 3x10⁹/l, absolut neutrofilantal < 1,5x10⁹/l, trombocyter < 100x10⁹/l. Säkerhet och effekt av cetuximab har inte fastställts hos barn. Erfarenhet av cetuximab i kombination med radioterapi vid kolorektalcancer är begränsad.
Merck AB, Box 24084, 104 50 Stockholm, Sverige, Telefon 08-545 669 70, www.merck.se, www.erbitux.com, www.tarmcancer.nu

För övrig information se www.fass.se

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



KOSTNADSEFFEKTIVT MED AROMATASHÄMMARE

Första svenska hälsoekonomiska undersökningen av adjuvant bröstcancerbehandling

Resultaten av den första svenska hälsoekonomiska studien av adjuvant bröstcancerbehandling visar på god kostnadseffektivitet för byte från tamoxifen till en aromatashämmare efter 2-3 års behandling. Den ökade behandlingskostnaden uppvägs av den ökade överlevnadsvinsten, skriver **Linus Jönsson**, läkare och doktor i hälsoekonomi, som gjort studien.

Debatten om en ojämlig tillgång till nya cancerläkemedel är en högaktuell och känslig fråga. En bättre samverkan mellan landstingen och läkemedelsindustrin när det gäller hälsoekonomiska analyser skulle kunna leda till en bättre genomlysning av behandlingsmetodernas faktiska kostnader och dess resultat.

Landstingen har tillgång till stora mängder data som enkelt kan användas vid studierna. I dag står läkemedelsindustrin för den klart övervägande majoriteten av alla hälsoekonomiska studier som genomförs.

I takt med att allt fler nya läkemedel introduceras på marknaden ökar givetvis kraven på hälsoekonomisk information som underlag för de känsliga beslut som måste fattas om vilka behandlingar som ska bli tillgängliga för patienterna.

Patientnyttan och den hälsoekonomiska nyttan är sammanlänkande, här finns egentligen inget motsatsförhållande. Om patienterna verkligen blir friskare av en ny behandling, så har den också en positiv effekt på kostnaderna. Sett till helheten står läkemedelskostna-

derna för mindre än tio procent av samhällets totala kostnader för cancersjukdomar i Sverige i dag. Något som kan förklaras med att den största kostnads-posten i en hälsoekonomisk analys alltid utgörs av det produktionsbortfall som uppstår under den tid som patienten är sjuk, alternativt avlider.

FÖRSTA SVENSKA STUDIEN

Den första hälsoekonomiska studien av adjuvant bröstcancerbehandling som har genomförts i Sverige är baserad på en klinisk prövning där man har jämfört en grupp på cirka 5 000 kvinnor som efter 2-3 år inledande standardbehandling med tamoxifen har övergått till nya aromatashämmaren Aromasin.

Resultaten från IES-studien (Intergrup Exemestane Study) visar att återfallsrisken minskade med drygt 30 procent, vilket förväntas leda till att sjukhusvistelser och direkta vårdkostnader härigenom minskar något. Men framför allt beräknas adjuvant behandling med Aromasin innebära överlevnadsvinster på i genomsnitt 0,22 år per patient.

När man ser till risk och kostnadsdata för de olika behandlingsmetoderna så är en sekvensbehandling med Aromasin under 2,5 år efter inledande tamoxifenbehandling drygt 29 000 kronor dyrare per patient. Kostnad för vunnet levnadsår och kvalitetsjusterat levnadsår uppgår enligt studien till mellan 130 000–200 000 kronor. Det är en relativt låg kostnad som även indikerar att det är en kostnadseffektiv behandling jämfört med enbart tamoxifen upp till fem år.

Exempel på tidigare hälsoekonomiska studier av aromatashämmare är B E Hillner (Cancer 2004;101:1311-22), Sorensen & Locker (USA, ISPOR 2004) och Benedict och Mansel (Storbritannien, ISPOR 2004). Samtliga studier har utgått från ATAC-studien där anastrozole har använts som adjuvant behandling under en 5-årsperiod i stället för tamoxifen.

I B E Hillners studie sträcker sig modellberäkningen mellan 4 och 20 år och risken för återfall antas vara konstant över tiden. Kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår under en 4-årsperiod uppgår enligt studien till 4 050 800 kronor och för en 20-årsperiod till 576 840 kronor.

Sorensen och Lockner har liksom Benedict och Mansel använt sig av en modellberäkning över 25 år där risken för återfall antas vara konstant över tiden. Här beräknas kostnaderna för ett vunnet levnadsår bli 191 000 kronor, respektive 161 000 kronor.

FLER STUDIER BEHÖVS

Det finns fortfarande få publicerade hälsoekonomiska utvärderingar av adjuvant behandling av bröstcancer, men kraven på en bättre genomlysning av kostnaderna för olika behandlingsformer kommer sannolikt att öka kraftigt inom en snar framtid.

Nya innovativa läkemedel kostar mer men får också tydliga positiva effekter som ökad överlevnad och bättre vård. Genom ökad kunskap och bättre uppföljning kan cancervården bli såväl bättre som mer kostnadseffektiv.

LINUS JÖNSSON, LÄKARE OCH DOKTOR I HÄLSOEKONOMI, EUROPEAN HEALTH ECONOMICS, STOCKHOLM



Starta Fortsätta Fullfölja



behandlingen med **OxyContin®**
oxikodon
och **OxyNorm®**
oxikodon

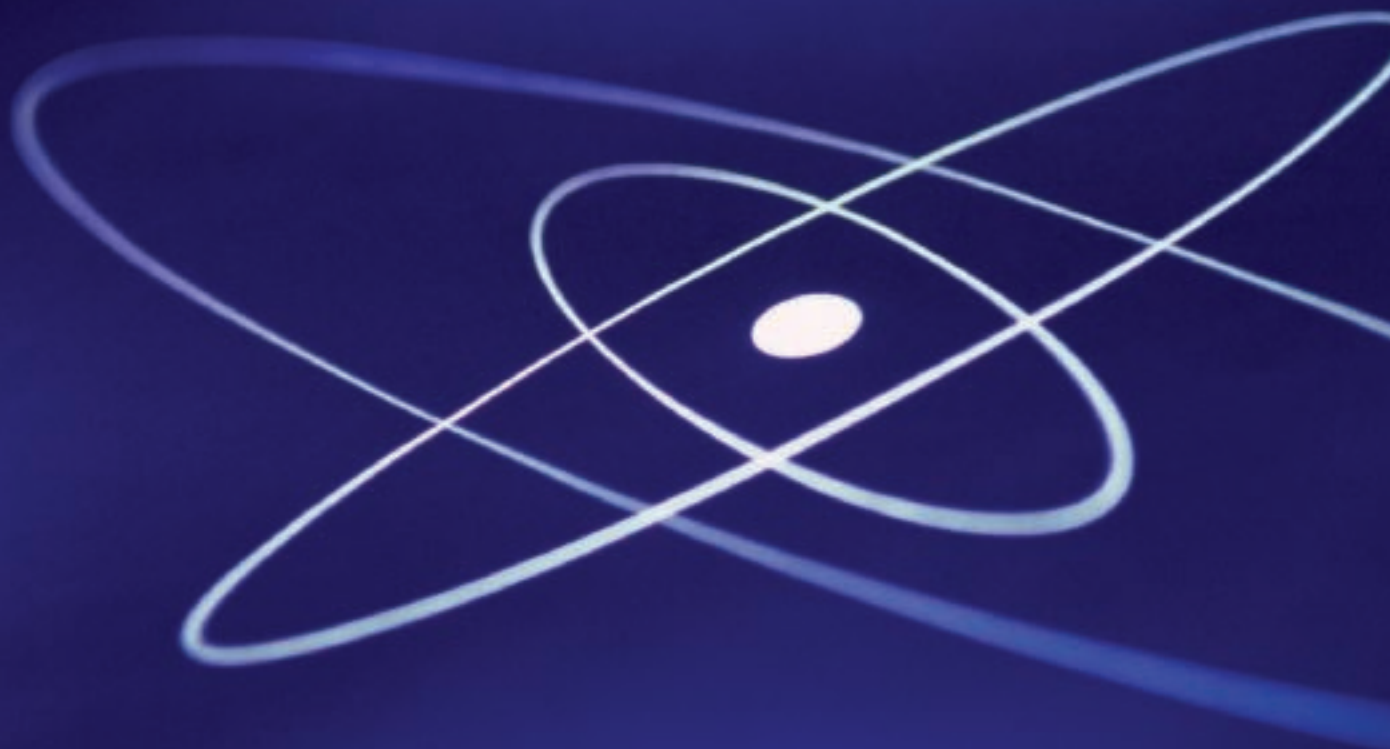
Oxikodon är den aktiva substansen i såväl **OxyContin®** depottabletter som **OxyNorm®** kapslar, oral lösning och injektionslösning. Starta behandlingen direkt med **OxyContin®** depottabletter. **OxyNorm®** (oxikodon) kompletterar behandlingen vid genombrottssmärta. I andra situationer kan infusionspump med **OxyNorm®** (oxikodon) vara det som krävs för effektiv smärtlindring. Patienten kan stå kvar på en substans som hon eller han fördrar.

OxyContin®
(oxikodon)



OxyNorm®
(oxikodon)

*Indikation: Långvarig svår opioidkänslig smärta såsom smärta vid cancer. Narkotiskt analgetikum, NO2A A05. ♦♦ ▲ Beroendeframkallande medel. Iakttag största försiktighet vid förskrivning av dessa läkemedel. Vid behandling med **OxyContin®** (oxikodon)/**OxyNorm®** (oxikodon) kan reaktionsförmågan nedsättas. Detta bör beaktas då skärpt uppmärksamhet krävs, t ex vid bilkörning. **OxyContin®** depottabletter 5 mg, 28 st. 10 mg, 20 mg, 40 mg och 80 mg, 28 och 98 st. **OxyNorm®** kapslar 5 mg, 10 mg och 20 mg, 28 och 98 st, oral lösning 1 mg/ml och 10 mg/ml, 250 ml resp 120 ml, injektionsvätska, lösning 10 mg/ml, 1 ml och 2 ml glasampuller, 5 st. ®: **OxyContin** och **OxyNorm** är registrerade varumärken. För mer info se www.fass.se. **OxyContin®** depottabletter ska sväljas hela, får ej tuggas, delas eller krossas.*



HÖGRE STRÅLDOSER VID *The Svedberglaboratoriet*

Strålbehandling med protoner ger nästan samma effekt i cellerna som röntgenstrålning. Men med skillnad i RBE, relativ biologisk effekt, och med skillnader i dosfördelning kan högre enskilda doser ges till "strålmålet" och mindre stråldos till omgivande normalvävnad med protoner. **Erik Blomquist**, docent och överläkare vid onkologikliniken, Akademiska sjukhuset i Uppsala, redogör här för erfarenheter av protonstrålbehandling vid en rad olika cancerformer.

Joniserande strålning kan vara elektromagnetisk (fotoner i gamma- eller röntgenstrålning) eller partikelstrålning som elektroner eller protoner (vätekärnor). Jonisation innebär att atomernas bundna elektroner slås loss, vilket leder till stråleffekter som starkast drabbar DNA-molekylerna i cellerna. DNA-molekylen är bärare av den genetiska koden som reglerar cellens olika funktioner. Effekten av strålningen kan leda till att olika cellfunktioner påver-

kas, inklusive cellens förmåga att dela sig. Strålbehandling kan också påverka cellens förmåga att "begå självmord", apoptos. Dessa effekter torde vara de viktigaste vid behandling av elakartade tumörer, där okontrollerad celldelning är den väsentliga mekanismen bakom tumörers tillväxt.

I cellerna finns enzymer med förmåga att reparera de uppkomna skadorna på DNA-molekylen. Detta går allt sämre när den joniserande strålningen uppre-

pas. Både tumörceller och normala celler har DNA-reparerande enzymer, men tumörcellernas reparationsförmåga är oftast sämre – en förutsättning för att strålbehandling skall fungera och en elakartad tumör försvinna.

Vid strålbehandling av godartade strålmål kommer effekten av strålningen ofta långsammare än vid behandling av elakartade tumörer. Det kan ta många månader, i vissa fall flera år, innan den säkert kan mätas. Detta kan bero på att

DJUPDOSFÖRDELNINGAR

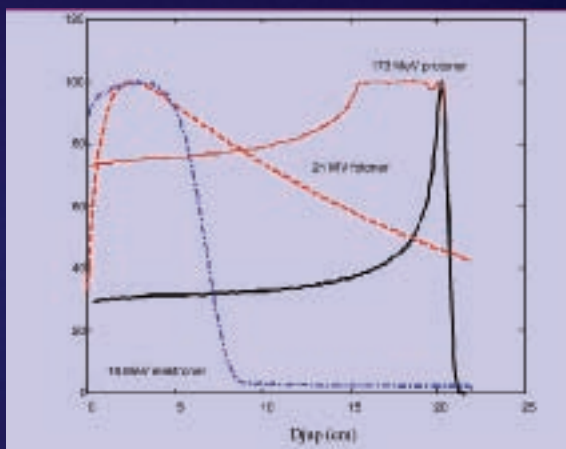


Bild 1. Djupfördelning av relativ absorberad dos av strålar med respektive elektroner och fotoner från en linjäraccelerator samt protonstrålar. De senare ses dels med "Bragg-topp" och dels med modifierad plåtå. Vid Bragg-toppens slut upphör stråleffekten.

den joniserande strålningen ger en indirekt effekt som förmedlas av blodkärl och normala celler inom den strålbehandlade volymen. Godartade tumörer blir ofta bestående efter strålbehandling men tillväxer inte. Motivet för strålbehandlingen blir då följaktligen att förhindra uppkomsten av flera symptom och behovet av ny operation.

STRÅLNINGENS TEKNIK OCH EFFEKT

Strålbehandling med fotoner kräver att en tillräcklig sammanlagd stråldos ges inom behandlingsvolymen för att få tumören att försvinna. Den totala dosen delas vanligen upp i ett antal fraktioner över ett antal dagar, vilket ger mindre påverkan på den normala vävnaden som omger tumörområdet.

Vid extern strålbehandling med fotoner passerar strålningen genom normal vävnad för att nå tumören och avger dos längs sin väg. Likaså fortsätter fotonstrålen bortom tumörområdet och avger dos även där. Man kombinerar ofta strålning från flera riktningar, så kallad flerfältsteknik för att kunna koncentrera dosen till tumörområdet och fördela ingångs- och utgångsdoserna till lägre nivåer. Detta är ett sätt minska risken för biverkningar av strålbehandlingen. Vid protonstrålbehandling föreligger en liten skillnad i RBE, relativ biologisk effekt. RBE-värdet för protoner är cirka 1,1, vilket betyder att protonerna är ungefär 10 procent effektivare än fotoner när det gäller att åstadkomma celledöd. Denna uttrycks ofta som CGE, "cobalt gray equivalents" och innebär att en Gy givet med protonstrålning ungefär motsvarar 1,1 Gy givet med fotoner. RBE kan variera i olika försökssituationer och är inte en naturkonstant.

Minst lika viktigt är skillnaden i dosfördelning. Jämfört med fotonerna avger protonerna en lägre dos på vägen in till tumören. Ännu viktigare är skillnaden i dos bortom tumören. Eftersom protonerna har en välbestämd räckvidd i vävnad kan de fås att bromsas upp helt bortom tumören och därmed får man ingen dos alls på utgångssidan, vilket illustreras i bild 1.

Vid strålbehandling med protoner kan strålar från flera riktningar kombineras på samma sätt som vid strålbehandling med fotoner, "vanlig strålbehandling". Ett exempel på dosfördelning i hjärnan visas i bild 2. Strålbehandling med protoner kan i Skandinavien endast ges vid The Svedberglaboratoriet (TSL)

Sjukdomar som behandlats med protonstrålning

1. GODARTADE MENINGEOM I SKALLBASEN

Patienter med meningeom har en tumör som utgått från hjärnans stödjande hinnor. I många fall kan tumörens storlek reduceras genom operation av neurokirurg. För att förhindra återväxt av tumören kan protonstrålbehandling ges under fyra behandlingsdagar under en behandlingsvecka. Efter behandlingen sker regelbundna kontroller med magnetkamera enligt schema. Utvärdering av behandlingseffekten tar flera år.

2. ARTERIOVENÖSA MISSBILDNINGAR (AVM) I HJÄRNAN

Denna förändring är troligen medfödd och kan brista med blödning in i hjärnan som följd. AVM kan ofta opereras eller behandlas med embolisering, "igenklistring" av de förändrade blodkärlen. Om detta inte går eller det finns en rest kvar kan protonstrålning ges som får förändringen att obliterera, skrupna. Strålningen ges vanligen under två dagar med två fraktioner. När effekten av strålbehandlingen är fullständig torde blödningensrisken ha försvunnit. Uppföljning

med magnetkamera och kärlröntgen görs enligt schema. Den fullständiga effekten av strålbehandlingen kan vanligen inte utvärderas förrän två eller tre år efter att den gjorts.

3. ELAKARTADE HJÄRNTUMÖRER (MALIGNA GLIOM)

Dessa tumörer kan behandlas med operation och strålbehandling och eventuellt kemoterapi (cytostatika). Det finns i dag ingen känd metod att helt få bort tumören.

Vid fall av elakartad hjärntumör provas kombinationen av vanlig "konventionell" strålbehandling med protonstrålbehandling mot tumören eller tumörrestens centrala område. Strävan är att förlänga livet med livskvalitet. Behandling har givits under fyra behandlingsdagar i fyra fraktioner under en behandlingsvecka. Utvärdering av behandlingen sker med upprepade kliniska kontroller, skiktröntgen och/eller magnetkameraundersökning.

4. SKALLBASTUMÖRER

Dessa tumörer är oftast av typen kordom eller kondrosarkom. Flertalet patienter opereras först och erbjuds därefter strålbehandling. Vanligen ges vanlig

strålbehandling under fem veckor med 23–25 fraktioner på en behandlingsvolym som omfattar tumörområdet med marginal. Detta kan kombineras med protonstrålbehandling med fyra fraktioner under fyra dagar i en behandlingsvecka. Protonstrålbehandling ges mot en volym med smal marginal mot tumören eller resten av denna. Avsikten är i första hand att åstadkomma hämning av återväxt av tumören. Utvärdering av behandlingen sker med upprepade kliniska kontroller, skiktröntgen och/eller magnetkameraundersökning.

5. VISSA PATIENTER MED HUVUD-HALS-CANCER

För de patienter som har tumör som växer nära eller upp i skallbasen kan protonstrålbehandling ges med fyra fraktioner under fyra behandlingsdagar. Vanligen ges konventionell strålbehandling med 28 eller 30 fraktioner mot en större volym under fem och en halv till sex veckor. Protonstrålbehandlingen ges som ett tillägg med fyra fraktioner under fyra behandlingsdagar. Utvärdering av effekten sker i samråd med öron, näs- och hals-läkare. Strävan är att åstadkomma lokal tumörkontroll.

i Uppsala. Fram till juni 2005 har behandlingar endast kunnat ges med ett fåtal fraktioner under en vecka per månad. Från och med hösten 2005 har tillgången på stråltid ökat till 35 veckor per år, vilket möjliggör andra fraktionsmönster.

Strålbehandling med fotoner och protoner kan också kombineras för vissa patienter med elakartad tumör.

HUR STRÅLEN ALSTRAS

För att få protonstrålar med hög energi krävs en accelerator. Gustaf Werner-cyklotronen vid TSL kan accelerera protoner till en energi av 180 miljoner elektronvolt (180 MeV), vilket ger protonerna ett inträngningsdjup i kroppen på 20 cm. Protonstrålen transporteras från acceleratoren till behandlingsrummet i vakuumrör och hålls på plats av olika magnetsystem. I behandlingsrummet formas protonstrålen i sidled och djupled

så att dess dosfördelning anpassas till det strålmål som skall behandlas.

För att kunna rikta in strålen mot strålmålet måste patienten positioneras i förhållande till den fasta strålriktningen. För strålmål i huvudet behandlas patienten sittande i en behandlingsstol som kan förflyttas och roteras. För behandlingar av strålmål i andra delar av kroppen behandlas patienterna liggande. Vid samtliga protonbehandlingar är det viktigt att kunna ställa in och bibehålla positionen med hög precision. Detta kräver en stabil fixation av patienten samt ett noggrant positioneringssystem (se bild 3).

För positioneringen används i de flesta fall inopererade metallmarkörer som syns på röntgenbilder. Metallmarkörernas läge i förhållande till strålmålet har bestämts vid dosplaneringen inför behandlingen. I behandlingsläget avbildas markörerna med två röntgenbilder tagna

i olika vinklar. Med hjälp av röntgenbilderna kan den korrekta behandlingspositionen beräknas och ställas in med hög precision.

Tiden för att ge ett behandlingsfält är ungefär en till en och en halv minut. Om patienten har flera strålfält ändras stolens läge till nästa fält och ytterligare röntgenbilder tas för kontroll av läget. Sammanlagt tar en protonstrålbehandling 15–25 (30) minuter att genomföra. Under behandlingen finns alltid en läkare, två sjuksköterskor och sjukhusfysiker närvarande.

Protonstrålbehandling kräver samarbete med många olika specialister inom neurokirurgi, urologi (för patienter med prostatacancer), radiologi (både allmän och neuroradiologi), sjukhusfysik, onkologi och driftansvariga vid TSL och är således ett lagarbete med många engagerade personer.

6. HYPOFYSTUMÖRER

För patienter med godartad hypofystumör med kvarstående överproduktion av hypofyshormon efter operation och medicinsk behandling kan protonstrålbehandling ges under fyra behandlingsdagar i fyra fraktioner. Utvärdering och uppföljning görs i samråd med sektionen för allmän endokrinologi och diabetesvård vid medicinkliniken.

7. DOTTERSUVLSTER (METASTASER) TILL RYGGKOTPELARE OCH BÄCKEN

Protonstrålbehandlingen sker med patienten liggande på en behandlingsbrits, som appliceras ovanpå behandlingsstolen. Läget under behandlingen utprovas på simulatören på strålbehandlingsavdelningen där markeringar görs på huden inom det planerade behandlingsområdet. Ofta utnyttjas en så kallad vacuumkudde som hjälp och stöd i behandlingsläget. Behandlingen ges vanligen med enfältsteknik i fyra fraktioner under fyra behandlingsdagar.

Uppföljning sker efter ett individuellt program vid onkologiklinikerna.

8. PROSTATACANCER

I november 2002 påbörjades strålbehandling av patienter med prostatacancer. Denna behandling ges under fyra behandlingsdagar med patienten liggande på en särskilt konstruerad brits med en stödplatta för stjärten. Patienten vilar benen i vid vinkel påminnande om läget vid gynekologisk undersökning. Strålningen ges med ett fält som når prostata perinealt. Prostatastrålningen i bäckenbotten kan minskas betydligt hos en del patienter med ett instrumentarium i form av en stav som fixeras i rektum under protonstrålbehandlingen. Eftersom strålningen har en begränsad räckvidd får blåsbotten och ändtarmens slemhinna endast en liten begränsad stråldos. Utvecklingen och introduktionen av "staven" har skett vid avdelningen för sjukhusfysik och strålbehandlingsavdelningen vid Akademiska sjukhuset.

Protonstrålbehandling till patienter med prostatacancer ges som ett tillägg, "boost" till vanlig strålbehandling. Eftersom denna tar fem veckor kan den totala behandlingstiden förkortas jämfört med konventionell strålbehandling. Projektet leds av professor Ingela Turesson.

9. ÖGONTUMÖRER

Vid fall av malignt melanom i ögat kan protonstrålbehandling ges i kurativt syfte. Detta sker i fyra fraktioner med hög dos i varje fraktion. En särskild teknik med markörer fastsydda till ögats yta har utvecklats för att kunna positionera ögat och tumören i förhållande till protonstrålen. Behandlingen ges med ett fält dagligen. När tumören sitter fram till i ögat, patienter med irismelanom, kan tumören lokaliseras utan markörer. Dessa patienter behandlas i samråd med specialister på ögonsjukdomar vid Akademiska sjukhuset och S:t Eriks ögonsjukhus i Stockholm.

10. UTVECKLING AV FRAKTIONERINGSSCHEMAN.

Då vi sedan augusti 2005 har betydligt större tillgång till stråltid pågår utveckling av fraktioneringsscheman med fler behandlingstillfällen. Detta avser i första hand tumörer i skallbasen där åtta i stället för fyra behandlingar kan ges med protoner. Dagsdosen, fraktionsdosen blir då lägre med i princip samma omräknade totaldos. Detta kan innebära en förbättring vid behandlingen av vissa patienter med minskad risk för sena strålreaktioner.

DOSPLANER

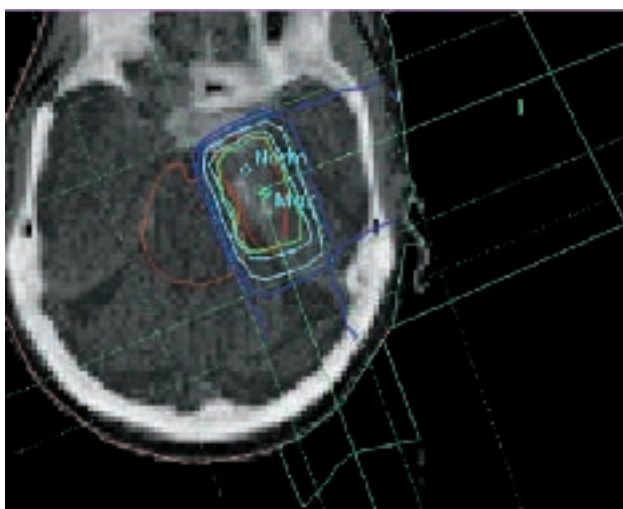


Bild 2a. Dosfördelningen av modifierad protonstråle hos två patienter med partiellt opererade godartade meningeom. Observera den skarpt avgränsade dosfördelningen.

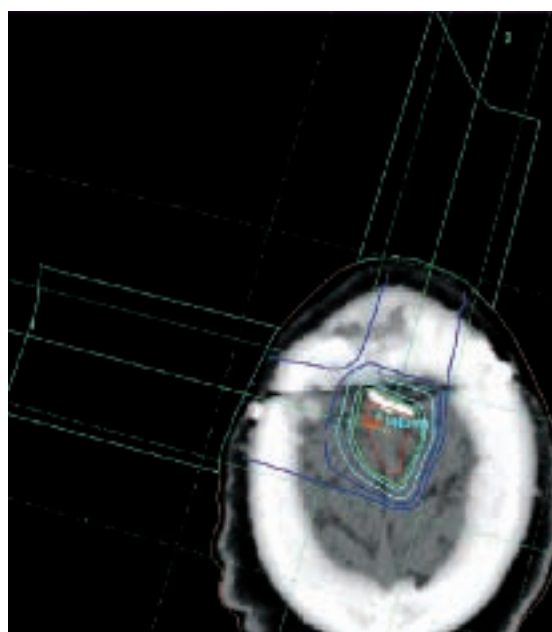


Bild 2b.



Bild 3. Sittande patient fixerad med individuellt utformat bitblock och "hjälm" inför protonstrålbehandling. Patienten, och därmed strål-målet, kan translateras och roteras för optimal position i förhållande till den fasta protonstrålen.

MÖJLIGA BIVERKNINGAR

Strålbehandling kan ge upphov till strålreaktion inom det strålbehandlade området av kroppen. Vid strålbehandling med protoner i hjärnan eller skallbasen kan en svullnad uppkomma i och alldeles inom och intill det strålbehandlade området. För att motverka denna ges kortison, vanligen tablett Betapred 0,5 mg, fyra tabletter tre gånger dagligen under behandlingsdagarna. Andra doser kan ges vid behov.

Efter det att strålbehandlingen avslutats försöker man gradvis minska kortisondosen och avsluta behandlingen inom tio dagar. Det finns en liten risk för att illamående eller huvudvärk uppträder under de dagar som strålbehandlingen ges och som följd av denna. För några patienter kan det i så fall krävas en höjning av kortisondosen under behandlingen.

» Strålbehandling med protoner kan i Skandinavien endast ges vid The Svedberg-laboratoriet i Uppsala. «

Uppnådda resultat fram till 2006

- Under tiden april 1989–december 2005 har 626 patienter behandlats med protoner vid The Svedberg Laboratoriet.
- Under tiden 1989–1991 var den tillgängliga energin på protonstrålen 72 MeV motsvarande en räckvidd på cirka 3,5 cm djup. Detta var tillräckligt för att behandla ögonmelanom med en enfältsteknik.
- Under tiden 1991–1994 ökades energin till 100 MeV motsvarande en räckvidd på cirka 6 cm. Denna energi användes för behandling av vissa patienter med arterio-venös missbildning (AVM) i hjärnan. Från och med 1994 har energin vid patientbehandlingar varit 180 MeV motsvarande 173 MeV i patienten vilket ger en maximal räckvidd på c:a 20,5 cm.

Maligna gliom

- 84 patienter har behandlats.
- Dessa patienter kan i dag inte botas med någon känd metod. Hos selekterade patienter kan överlevnadstiden förlängas med tre till fem månader. Medelöverlevnaden med konventionell behandling är endast cirka sju till nio månader. Ett utvecklingsarbete pågår för att bättre definiera strålområdet inför högdosbehandling.

AVM (arterio-venös missbildning)

- 95 patienter (innefattande enstaka fall av ombestrålning) har behandlats; av dessa har majoriteten fått en hel eller i några fall partiell tillbakagång av sin AVM. Detta innebär att blödningsrisken minskat eller upphört.
- För de patienter som inte kan opereras eller emboliserats kan strålbehandling med protoner ges. Det är möjligt att behandla patienter med större arterio-venös missbildning än vad som synes möjligt med så kallad gammaknivsbehandling (större än 10 – 15 cm).

Meningeom

- 158 patienter med skallbas-meningeom har behandlats. Med få undantag har tillväxten av tumören stoppats och patienterna behöver inte opereras igen.

Skallbastumörer

- 21 patienter har behandlats. För flertalet patienter har restumören efter operation upphört att växa.

Prostatacancer

- 139 patienter har behandlats. Uppföljningstiden är relativt kort. De preliminära resultaten är mycket goda. Detta projekt leds av Professor Ingela Turesson.

Minns du tiden före?



En individuell emesisbehandling

TABLETT - INJEKTION - MUNLÖSLIG TABLETT - MIXTUR



GlaxoSmithKline AB, www.glaxosmithkline.se, info.produkt@gsk.com

Indikationer

Profylax och behandling av illamående och kräkningar inducerade av högemetogen kemoterapi eller av strålbehandling. Profylax och behandling av postoperativt illamående och kräkningar.

Produktsortiment

Injektionslösning 2 mg/ml: 1 x 20 ml, 5 x 4 mg, 25 x 4 mg, 5 x 8 mg, 25 x 8 mg. Tabletter 4 och 8 mg: 10 x 4 mg, 50 x 4 mg, 10 x 8 mg, 50 x 8 mg. Munlöslig 4 och 8 mg: 10 x 4 mg, 10 x 8 mg. Mixtur 0,8 mg/ml: 1 x 50 ml.

Ref: www.fass.se

BEHANDLINGAR JANUARI 2006

PATIENTER SOM BEHANDLAS MED PROTONER SOM ENDA STRÅLBEHANDLING:		
<i>Benigna strålsmål</i>		
• AVM	2 fraktioner	10–12 Gy till 20–24 Gy
• Skallbasmeningeom	4 fraktioner	5–6 Gy till 20–24 Gy.
• Hypofysadenom	4 fraktioner	5–6 Gy till 20–24 Gy
(I vissa fall har tidigare givits 2 Gy till 46 Gy)		
<i>Maligna strålsmål</i>		
• Choroidala melanom och irismelanom	4 fraktioner	13,5 Gy till 54 Gy
• Metastaser till hjärnan	2 fraktioner	10–12 Gy till 20–24 Gy
	4 fraktioner.	6 Gy till 24 Gy
(Ibland kombinerat med helhjärnsbestrålning med fotoner 3 Gy till 30 Gy)		
PATIENTER SOM BEHANDLAS MED PROTONER OCH FOTONER:		
<i>Maligna strålsmål</i>		
• Skallbaskordom och kondrosarkom	4 fraktioner	3–5 Gy till 12–20 Gy
(kombinerat 2 Gy till 46–50 Gy med fotoner)		
• Under utveckling är behandling med 8 fraktioner av protoner som "boost-terapi" till totaldoser 16–20 Gy motsv 17,6–22 CGE (Cobalt Gray Equivalents)		
• Prostatacancer	4 fraktioner	5 Gy till 20 Gy
(kombinerat 2 Gy till 50 Gy med fotoner)		
• Maligna gliom	4 fraktioner	6 Gy till 24 Gy
(kombinerat 2 Gy till 60 Gy med fotoner)		
vid recidivfall har prövats:		
	4 fraktioner	5–6 Gy till 20–24 Gy
• Huvud-hals-cancer; vissa fall	4 fraktioner	3–5 Gy till 12–20 Gy
(kombinerat 2 Gy till 50–60 Gy med fotoner)		
• Under utveckling är behandling med 8 fraktioner av protoner som "boost-terapi" till totaldoser 16–20 Gy motsv 17,6–22 CGE (Cobalt Gray Equivalents).		

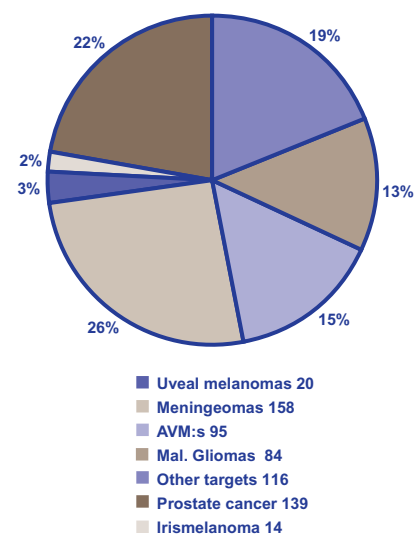
Det torde vara liten risk för att strålbehandling ger en kvarstående effekt i normalvävnaden ofta benämnt "sen strålreaktion". Hos de enstaka patienter där detta sker beskrivs detta vanligen som en ärrbildning.

Förberedelsearbetet kan också vara tidskrävande med flera röntgenundersökningar och dosplanering.

Förutom dosplanen, görs kollimatorer (anordning för nästan parallella knippen av elektromagnetisk strålning) och räckviddsmodulatorer individuellt för varje behandlingsfält.

Patient och anhöriga informeras alltid utförligt, vid ett första mottagningsbesök och innan behandlingsförberedelserna startar, om avsikten med protonstrålbehandling, möjliga akuta reaktioner och eventuella biverkningar på sikt.

FÖRDELNING AV PROTONSTRÅLBEHANDLADE PATIENTER 1989–2005 .



Tårtdiagrammet visar den procentuella fördelningen av patienternas diagnoser vid TSL-protonstrålbehandling.

ERIK BLOMQUIST DOCENT OCH ÖVERLÄKARE VID ONKOLOGIKLINIKEN, AKADEMISKA SJUKHUSET, UPPSALA

Ny indikation. Nytt hopp.*

Nu är Temodal® (temozolomid) också godkänd för behandling av nydiagnosticerad glioblastoma multiforme, att ges i kombination med strålbehandling och därefter som monoterapi.



*För patienter med nydiagnosticerad glioblastoma multiforme var 2 års överlevnaden 26,5 % hos de som fick Temodal tillsammans med strålning följt av enbart Temodal, i jämförelse med 10,4 % hos de som enbart fick strålning. (hazard ratio = 0.63 p<0,001). Stupp et al NEJM vol.352,No 10, 2005

En i veckan räcker

vid behandling av patienter med hematologiska maligniteter: Multipelt myelom, låggradigt non-Hodgkin lymfom och kronisk lymfatisk leukemi.

Med NeoRecormon® 30 000 IE behöver patienter med nämnda hematologiska maligniteter¹ initialt bara en injektion per vecka vid epobehandling* (vid solida tumörsjukdomar² som behandlas med kemoterapi uppdelas dosen på 3 injektionstillfällen). Dessutom kostar det mindre att ge NeoRecormon® 30 000 IE,

faktiskt 7,2% lägre än motsvarande dos med 10 000 IE. Förfyllda NeoRecormon® 30 000 IE förenklar vardagen för både patient och läkare. Välkommen att besöka www.neorecormon.se för mer information.

*Referens Behandling med 30 000 IE en gång i veckan: Cazzola et al., BJH 2003, 122, 386-393.



Roche AB, Tel 08-726 12 00 www.roche.com
För läkare med medicinska frågor: 020-76 24 32

www.neorecormon.se

INDIKATION VID CANCERANEMI: Behandling av symtomatisk anemi hos vuxna patienter med multipelt myelom, låg-gradigt non-Hodgkin-lymfom eller kronisk lymfatisk leukemi, som har en relativ erythropoietinbrist och som erhåller antitumoral behandling. Brist är definierad som för låg serum-erythropoietinnivå i förhållande till graden av anemi.² Vid behandling av symtomatisk anemi hos vuxna patienter med solida tumörer som behandlas med kemoterapi.

FÖRFYLDA SPRUTOR: 1 000 IE, 2 000 IE, 3 000 IE, 4 000 IE, 5 000 IE, 6 000 IE, 10 000 IE, 20 000 IE och 30 000 IE. **RECOPEN®:** 10 000 IE, 20 000 IE och 60 000 IE. **MULTIDOS:** 100 000 IE.

För ytterligare information: Se produktresumé på www.fass.se

