



Onkologi

i sverige •

den oberoende
tidningen för
svensk cancervård

**Rapport från
dansk cancervård
– En dag på Riget**

Referat
- SOF's höstmöte
- ASH 2008
- San Antonio

**Lungcancer
hos äldre**

CANCERDIAGNOSTIK

**Magnetresonanstomografi
inom onkologin**

1



Ett nytt år med nya utmaningar

I år tar Sverige ytterligare steg mot en egen cancerplan. Vi skulle i mitten av januari ha fått ta del av cancerplansutredningens förslag men den har fått mer tid på sig och förhoppningen är att den presenteras under tidig vår.

I detta nummer har vi ett reportage från Rigshospitalet i Köpenhamn. Där kan ni läsa om den danska cancerplanen som varit i kraft sedan 2000 med en uppdatering 2005. I mina ögon verkar den innehålla en hel del bra inslag. Baksidan av en standardiserad plan är förstås att det kan vara svårt med avsteg i situationer som inte passar in.

Ett inslag i den danska cancerplanen är ett program för tobaksprevention. Detta känns i skrivande stund mycket angeläget även i Sverige. En europeisk undersökning i fem europeiska länder, som tillkommit på initiativ av internationella cancerinstitutet i Lyon, visar att svenska flickor börjar röka tidigare än flickor i andra länder – trots att de känner till farorna med cigaretter.

Svenskorna skiljde ut sig med en dubbelt så stor andel rökare i gruppen 14 år och yngre. Målsättningen här i Sverige måste självklart vara att ligga bäst till i den här jämförelsen. På något sätt gäller det att hitta andra vägar att minska antalet unga rökare än de vi gått hittills. De leder uppenbarligen inte ända fram!

TLV följer vad NICE gör

Samtidigt som den svenska utredningen är i sitt slutskede har England infört ändrade subventionsregler för dyrare läkemedel. Den engelska tidningen The Guardian skrev den 3 januari att the National Institute of Clinical Excellence, NICE, har ändrat sin policy när det gäller kostnaden för läkemedel för obotligt cancersjuka. De nya mer liberala reglerna skall framöver användas på läkemedel som förlänger livet med minst tre månader. NICE kommer till exempel att ta med detta i sitt slutliga beslut om Sutent, Avastin, Nexavar och Torisel skall subventioneras för behandling av njurcancer.

Mycket talar för att de nu kommer att ändra sin tidigare ståndpunkt från augusti 2008 och låta dem ingå i subventionen när det slutliga beslutet skall fattas. Svenska Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, har sedan sitt bildande noga följt vad NICE gör, då de troligen är den myndighet i världen som har störst kunskap och resurser inom området hälsoekonomi. Om detta beslut kan tänkas få någon betydelse för patienter och kliniker i Sverige återstår ännu att se.

Slutligen vill jag uppmärksamma ett par glädjande nyheter om två av våra redaktionsrådsmedlemmar. Elisabet Lidbrink är ny ordförande i Svensk onkologisk förening och Pär Stattin är nyutnämnd professor i urologi vid Institutionen för kirurgisk och perioperativ vetenskap, Umeå universitet. Vi lyfter på hatten för båda!

Trevlig läsning!

Patrik Gustavsson
ansvarig utgivare

redaktionsråd



Bo Lennernäs
Överläkare, Docent
Jubileumskliniken
Sahlgrenska
Universitetssjukhuset



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



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



Pär Stattin
Överläkare, Docent
Urologiska kliniken
Norrlands Universitetssjukhus



Elisabet Lidbrink
Överläkare,
Radiumhemmet
Karolinska Universitets-
sjukhuset



Sverre Sörenson
Överläkare, Docent
Medicinkliniken
Ryhov, Jönköping

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

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



Onkologi i Sverige är TS-kontrollerad

2

26

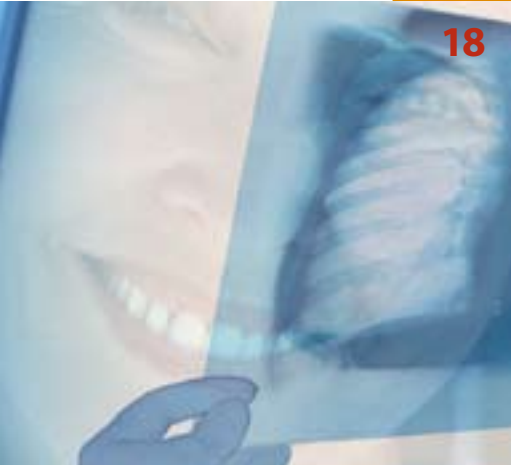


14

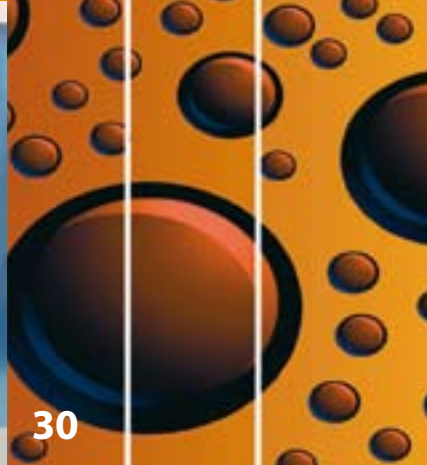


52

18



30



44



Forskning

Polyaminer – oljan i cancer-
cellens maskineri **14**
Mattias Belting

Tumörfibroblaster – mer
än passiva stödjeceller **30**
Arne Östman och Martin Augsten

Lungcancer

Strålbehandling till äldre
patienter med lungcancer **18**
Hillevi Rylander

Hematologi

Studier av barn med AML
kan leda till individualiserad
behandling **26**
Josefine Palle

Cancerdiagnostik

Magnetresonanstomografi
inom onkologin **36**
Lennart Blomqvist

Omvårdnad

God kommunikation för-
bättrar vårdens resultat **44**
Lena Rahle Hasselbalch

Kliniken i fokus

Rapport från dansk cancer-
vård – En dag på Riget **52**
Mef Nilbert

Kongressreferat

SOF's höstmöte. Meningsfull
debatt om etik **62**
Elisabet Lidbrink

San Antonio 2008. Lyckat
möte med starkt nordiskt
inslag **72**
Henrik Lindman

ASH 2008
När ska patienten få dö? **78**
Kristina Carlson

Ledare **3**

Redaktionsråd **4**

Notiser & Pressklipp **8**

Stipendier **84**

Utbildning / Konferens **85**

3



Tre av dem som nu tjänstgör på PONK är Ulf Nilsson, psykolog och psykoterapeut, Barb Karlsson, socionom och St Lukasterapeut i psykoterapi och Elisabet Wintzell, sjuksköterska och psykoterapeut.

PONK tio år

Psyko-onkologiska enheten vid Sahlgrenska universitetssjukhuset, PONK, firade 10 år den 25 november. Ett drygt hundratal kollegor och intresserade slöt upp och fick lyssna på fyra intressanta föredrag. (Källa: Sahlgrenska)

Lymfomläkemedel mer än dubblar tiden till återfall

Behandling med läkemedlet Zevalin ökar tiden till återinsjuknande i follikulärt lymfom. För den grupp som svarade bäst på den inledande behandlingen med läkemedlet var tiden till återfall mer än dubbelt så lång som hos den jämförande kontrollgruppen. Det visar en uppföljande studie presenterad på ASH i december. (Källa: Bayer Schering)

Zometa bidrar till att minska tumören vid bröstcancer.

Cellgifter används ibland inför en operation för att krympa en tumör. Nya studieresultat visar för första gången att Zometa som tillägg till cellgiftsbehandling ger en ytterligare minskning av tumörens storlek med 33 procent. Resultatet innebar att färre behövde operera bort bröstet. Dessa fynd stärker ytterligare bevisen för Zometas direkt skyddande effekt vid bröstcancer och kan leda till nya potentiella användningsområden för Zometa. (Källa: Novartis)

Hälften botas från lungcancer med precisionsbestrålning

Sedan några år provas en ny metod i Sverige där tumören precisstrålas tre gånger under en vecka. Hälften av patienterna botas då från sin lungcancer. Rolf Lewensohn, professor i onkologi vid Radiumhemmet på Karolinska sjukhuset i Solna, tycker att den nya behandlingen verkar lovande.

– Tidig lungcancer kan då precisionstrålbehandlas, säger han.

Patienten ligger i en låda och tumören strålbehandlas med millimeterprecision från olika håll. Tekniken har tidigare använts på hjärntumörer. Än så länge strålbehandlas bara de som inte går att operera. Totalt handlar det varje år om ett hundratal personer i Sverige som faktiskt kan få sin lungcancer botad.

– Man kan då ge väldigt höga doser just i tumören och undvika skador i lungan runt tumören, berättar Rolf Lewensohn. (Källa: SR Vetenskapsradion)

Den nationella cancerstrategin försenad

Den nationella cancerstrategin skulle enligt plan ha presenterat sitt arbete den 15 januari 2009. Enligt Socialdepartementet har utredaren Kerstin Wigzell fått längre tid på sig. Det har enligt uppgift inte satts något slutdatum men departementet räknar med att utredningen ska leverera sitt förslag under tidig vår. (Källa: Soc.Dep.)

4

Svenska flickor börjar röka tidigare

Svenska flickor börjar röka tidigare än flickor i andra länder. Det visar en ny studie som gjorts i fem europeiska länder. Svenskorna skiljde ut sig med en mycket hög andel rökare i 13- till 14-årsåldern. Svenska flickor börjar röka tidigare än i andra länder, trots att de känner till farorna med cigaretter. Det visar en stor europeisk studie som tillkommit på initiativ av internationella cancerinstitutet i Lyon.

5 000 kvinnor i Irland, Tjeckien, Frankrike, Italien och Sverige fick svara på frågor om när och varför de börjar röka.

– Det visar sig tydligt att tjejer i Sverige börjar vid betydligt yngre ålder än i andra länder i Europa, vilket är alarmerande, säger Margareta Haglund, tobakspolitisk expert på Folkhälsoinstitutet. Det var dubbelt så stor andel i den allra yngsta gruppen, 14 år och yngre, i Sverige än i de andra länderna.

– Det är allvarligt. Ju tidigare man börjar desto större är hälsorisken. Om man börjar före 15 års ålder är det en fyrdubblad risk att få lungcancer i jämförelse med om man börjar efter 25, säger Margareta Haglund.

I studien framgår det också att gruppträck är den vanligaste orsaken till rökdebuten. (Källa: SR)



Nytt mikroskop har en precision på ner till fyra nanometer

I samarbete med Center for Probing the Nanoscale vid Stanforduniversitetet har IBM-forskare kunnat visa upp MRI (magnetic resonance imaging) med en volymupplösning som är 100 miljoner gånger finare än dagens MRI. Detta är ett stort framsteg som öppnar för möjligheten att studera komplexa 3D-strukturer i nanoskala.

Den förbättrade upplösningen har möjliggjorts genom en teknik som kallas MRFM (magnetic resonance force microscopy), som bygger på registrering av ultrasmå magnetiska krafter. Tekniken har sedan kombinerats med avancerad 3D-bildteknik. En av fördelarna med denna teknik är att den kan se in i strukturer och att den inte skadar känsliga biologiska material. Tekniken kan revolutionera sättet vi i dag ser på virus, bakterier, protein och andra biologiska strukturer. (Källa: IBM)

Bröstcancerstudie bekräftar Avastins effekt

Kvinnor med spridd bröstcancer lever längre utan att deras sjukdom fortskrider om de behandlas med antikroppen Avastin plus cytostatika, jämfört med enbart cytostatika. Det visar en internationell dubbelblind fas III-studie, RIBBON-1, med drygt 1 200 kvinnor med spridd bröstcancer. De fick första linjens behandling med antingen cytostatika plus Avastin, eller cytostatika plus placebo. I studien ingick patienter vid tre svenska sjukhus – Gävle, Uppsala och Örebro.

Svensk huvudprövare var Henrik Lindman vid Akademiska sjukhuset i Uppsala.

Resultaten visar att de kvinnor som fick både Avastin och cytostatika levde längre utan att deras sjukdom fortskred (progressionsfri överlevnad) jämfört med patienterna i den andra gruppen. Det är den första fas III-studien som visar att Avastin (bevacizumab) har effekt när antikroppen kombineras med Xeloda (capecitabin) och antracyklin. Studien bekräftar också resultaten från E2100- och AVADO-studierna som visar att Avastin har effekt även i kombination med taxaner hos kvinnor med spridd bröstcancer. (Källa: Roche)

Positiva nyheter inom bröstcancer

Årets San Antonio-möte bjöd på flera viktiga rapporter som kommer att påverka vårt sätt att hantera bröstcancer. De två viktigaste presentationerna var den svensk-finska FinXX-studien som visade stor nytta med capecitabin som komplement till taxan och antracyklin vid adjuvant bröstcancerbehandling och den efterlängttade analysen av sekventiell jämfört med kontinuerlig behandling med aromatashämmare i BIG-1 studien. Läs mer i referatet på sid 72

Ny typ av leukemi med dystert prognos

Omkring en femtedel av barn som får akut lymfatisk leukemi överlever inte sin sjukdom. Ny forskning visar att detta kan bero på att en del av dessa barn har en tidigare okänd form av sjukdomen.

Vid akut lymfatisk leukemi trängs normala blodceller i blodet undan av tumörceller som består av omogna lymfocyter. Överlevnaden för barn som drabbas av akut lymfatisk leukemi har ökat under senare år och numera tillfrisknar omkring 80 procent av barnen. För de övriga barnen har behandling inte haft effekt.

Enligt forskarna från bland annat universitetet i Padua i Italien och St Jude Children's Research Hospital i Memphis, USA, skulle detta kunna bero på att dessa barn har en form av lymfatisk leukemi som har sitt ursprung i en typ av celler som kallas ETP (early T-cell precursors). Dessa celler har stamcellsliknande egenskaper och kan omvandlas till olika typer av omogna T-celler.

Forskarna undersökte leukemiceller från sammanlagt 239 barn med akut lymfatisk leukemi. Det visade sig att 30 barn hade lymfoblaster som utvecklats från ETP-celler. Dessa celler visade sig också vara mer stabila än vid vanlig akut lymfatisk leukemi. (Källa: Dagens Medicin/Lancet Oncology)

5

Nytt sätt att förebygga livmoderhalscancer

I Sverige går varje år cirka 700 000 kvinnor på provtagning för gynekologiska cellprover. Men cellproven är inte så känsliga som de borde vara – de fångar inte upp alla fall av cellförändringar som på sikt kan leda till livmoderhalscancer.

Professor Joakim Dillner och hans medarbetare föreslår nu att cellproven ersätts av en kombination av ett nytt virus-test och det vanliga cellprovet. Detta skulle kunna hitta hela 30 procent fler fall än vad som hittas i dag.

Själva provtagningen förändras inte. Skillnaden kommer i laboratoriet, där de celler som hämtats från livmodertappen ska analyseras. Förslaget innebär att cellerna först testas för HPV (papillomvirus), det virus som orsakar livmoderhalscancer. Positiva prover analyseras sedan vidare med vanligt cellprov och om nödvändigt ett virus-test till.

Eftersom virus-testet är känsligt kan man få felaktigt positiva svar, svar som oroar men som vid närmare påseende inte innehåller något riskabelt. Med celltesterna är situationen den motsatta: de fångar inte upp alla fall. Cellprovets osäkerhet spelar ingen roll för kvinnor som regelbundet går på cellprover, eftersom det tar lång tid för cellförändringar att utvecklas till livmoderhalscancer.

– Går man på provtagning varje gång man blir kallad, så hinner eventuella cellförändringar upptäckas i tid. Men för kvinnor som av olika skäl missar några kallelser kan kombinationsmetoden ha en livräddande effekt, säger professorn i virologi Joakim Dillner.

Studien har publicerats i Journal of the National Cancer Institute. (Källa: Lunds Univ.)



Elisabet Lidbrink och Roger Henriksson

Nya krafter i SOF

Elisabet Lidbrink är ny ordförande i Svensk Onkologisk Förening sedan årsmötet den 25 november. Elisabet var tidigare vice ordförande och efterträder Sten Nilsson som lämnar posten efter 5 år. Roger Henriksson är ny vice ordförande.

Pär Stattin, medlem i OIS redaktionsråd har blivit professor



Pär Stattin

Pär Stattin har anställts som professor i urologi vid Inst. för kirurgisk och perioperativ vetenskap, Umeå universitet.

Han är sedan 2001 verksam som överläkare vid urologiska kliniken och lektor vid enheten för urologi. Hans forskning har fortfarande sin tyngdpunkt i faktorerna bakom prostatacancer, bland annat uppmärksammade studier med material från Medicinska biobanken.

Gratis
Cancernyheter
veckovis!

Anmäl dig till vårt
nyhetsbrev du med på
www.onkologiisverige.se

 **Onkologi** i Sverige

Sandostatin LAR hämmar tillväxt av ovanlig tumör i tarmen

Tidigare forskning har pekat på att Sandostatin LAR kan ha en stabiliserande effekt på olika neuroendokrina tumörer. Nu har resultat presenterats från den första placebokontrollerade studie som bekräftar dessa fynd. Studien är prospektiv och pågående och innefattar patienter med metastaserande midgutcarcinoider, belägna i nedre delen av tunntarmen. Efter sex månaders behandling med Sandostatin LAR minskade risken signifikant för tumörtillväxt med 66 procent ($p=0,000072$) jämfört med de patienter som fick placebo.

Sandostatin LAR visade sig stoppa tumörtillväxten hos 69 procent av patienterna, jämfört med 39 procent i placebogruppen. Patienterna som behandlades med Sandostatin LAR klarade sig från tumörtillväxt mer än dubbelt så länge som de i placebogruppen (median 14,3 månader, jämfört med 6 månader).

Resultaten presenterades på ASCO Gastrointestinal Cancer Symposium, San Francisco, USA, den 13 januari. (Källa: Novartis).

6

POLYAMINER

Det moderna ljusmikroskopets fader Anthonius van Lewenhoeck noterade vid slutet av 1670-talet små, genomskinliga kristaller i dehydrerad sädesvätska. Dr Lewenhoeck insåg inte att han med sin rapport till The Royal Society of London¹ sedermera skulle tillerkännas den första i dag kända observationen av substansfamiljen polyaminer.

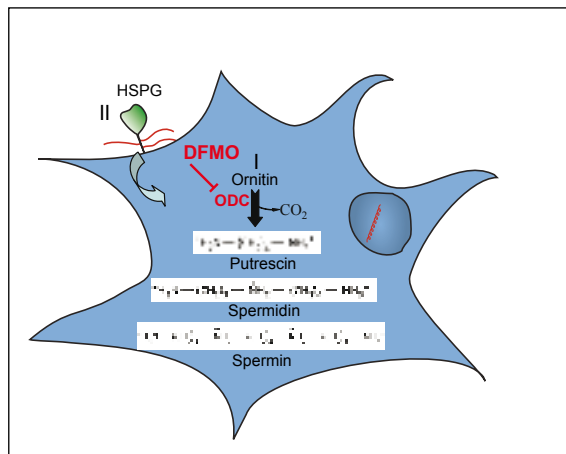
Under 1950- och 60-talen gjordes viktiga upptäckter som visade att polyaminen putrescin bildas genom dekarboxylering av aminosyran ornitin och att däggdjursceller även bildar polyaminerna spermidin och spermin (figur 1). Det visade sig att malign vävnad innehåller extremt höga halter av polyaminer, men mekanismerna för aktivering av polyaminsystemet har inte kunnat klarläggas².

Upptäckten av polyaminsynteshämmaren α -difluorometylornitin (DFMO) under 1970-talet gav polyaminerna en given plats inom cancerforskningen³. DFMO sänker intracellulära polyaminnivåer genom irreversibel hämning av ornitindekarboxylas (ODC), det vill säga nyckelenzymet i polyaminbiosyntesen (figur 2).

Tack vare tillgången på DFMO och andra polyaminhämmare stod det snart

Polyaminerna har tillväxtfrämjande effekter i cellen. De fungerar som oljan i det maskineri som styr nukleinsyraberoende processer. Forskning vid onkologiska kliniken vid Lunds universitetssjukhus har visat att polyaminerna även spelar en viktig roll vid cancercellers anpassning till hypoxiska förhållanden. Hypoxi uppregrerar såväl polyaminbiosyntesen som upptaget av polyaminer, vilket leder till kraftigt ökade polyaminnivåer i cancerceller, skriver läkaren **Mattias Belting**, Lunds universitetssjukhus.

POLYAMINERNA OCH CANCERCELLENS PROLIFERATION



Figur 1. Polyaminerna är nödvändiga för cancercellers proliferation.

(I) Polyaminer bildas genom dekarboxylering av ornitin till putrescin, en reaktion som katalyseras av nyckelenzymet ornitindekarboxylas (ODC). Polyaminerna spermidin och spermin bildas genom konjugering av putrescin med en respektive två aminopropylgrupper. Vid fysiologiskt pH har putrescin, spermidin och spermin två, tre respektive fyra positiva laddningar som bidrar till polyaminernas elektrostatiske interaktioner med negativt laddade nukleinsyror och polysackarider. Difluorometylornitin (DFMO) är en specifik, irreversibel hämmare av ODC och verkar cytostatiskt på cancerceller genom att effektivt minska de intracellulära polyaminnivåerna.

(II) Celler har även ett system för upptag av extracellulära polyaminer. Polyaminupptaget aktiveras vid hämning av ODC med DFMO. De molekylära mekanismerna för polyaminupptaget är inte fullständigt utredda, men studier har påvisat en viktig funktion för heparansulfat-proteoglykaner (HSPG) för inbinding av polyaminer till cellytan och upptag genom endocytos.

– oljan i cancercellens maskineri

klart att cancercellen, oavsett typ och ursprung, är beroende av polyaminer för sin proliferation. Polyaminernas tillväxtfrämjande effekt anses bero på stabiliserande komplexbindning till DNA och RNA. De kan därmed betraktas som evolutionära föregångare till histoner och andra nukleinsyrabindande proteiner och som "oljan" i det maskineri som styr nukleinsyraberoende processer.

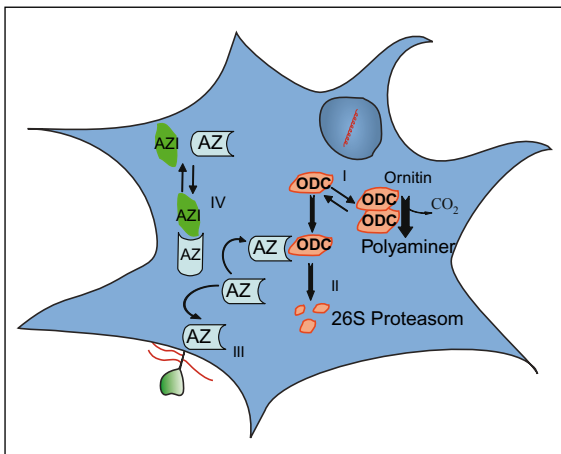
BEGRÄNSAD KLINISK EFFEKT

Överuttryck av ODC leder till celltransformation in vitro och ökad tumörutveckling i transgena möss. I samtliga fall kunde dessa effekter motverkas med DFMO, vilket skruvade upp förväntningarna – en ny "magic bullet" i behandlingen av cancer lanserades.

Kliniska studier som omfattar flera olika tumörtyper, där DFMO givits i kombination med såväl andra cytostatika som strålbehandling, har dock hittills endast visat marginella effekter på sjukdomsfri och total överlevnad. Flera intressanta kemopreventiva studier med kolorektalcancerpatienter har nyligen rapporterats och ett antal studier med andra diagnosgrupper där DFMO ges i nya kombinationer pågår⁴.

Den begränsade tumörhämmande effekten av DFMO i kliniska studier har

POLYAMINMETABOLISMEN



Figur 2. Schematisk bild av polyaminmetabolismen.

(I) Ornitindekarboxylas (ODC) är nyckelenzymet i polyaminbiosyntesen och aktiveras genom homodimerisering.

(II) Vid förhöjda intracellulära polyaminnivåer aktiveras translationen av antizyme (AZ) som genom att komplexbinda ODC blottar den C-terminala delen av ODC för degradation av 26S-proteasomsystemet.

(III) AZ kan även hämma upptaget av polyaminer via ännu okända mekanismer. (IV) Antizyme inhibitor (AZI) är homologt med ODC, men saknar katalytisk aktivitet. AZI neutraliserar AZ genom direkt komplexbindning, vilket resulterar i ökad polyaminbiosyntes och ökat polyaminupptag.

Våra studier visar att hypoxi uppreglerar såväl ODC som polyaminupptaget via AZI-beroende mekanismer. Det bör poängteras att detta är en förenklad bild av polyaminmetabolismen som bland annat utelämnar viktiga katabola mekanismer.

sin förklaring i 1) att DFMO hämmar tumörtillväxt genom framför allt cytotatiska mekanismer, det vill säga cancer-celler stannar i G0-fasen i cellcykeln och undgår apoptos, och 2) att hämning av polyaminbiosyntesen resulterar i kompensatorisk uppreglering av cancer-cellers upptag av extracellulära polyaminer.

Den senare insikten riktade polyaminfältets uppmärksamhet mot de molekylära mekanismerna för polyamintransporten; flera polyamintransportörer klonades och karakteriserades i bakterier och jästceller, men motsvarande försök med däggdjursceller visade sig vara komplicerade.

I samarbete med Lars-Åke Fransson och Lo Persson, båda vid Lunds universitet, och Jeff Esko, University of California, San Diego, fann vi att heparansulfat (HS), det vill säga heparinliknande, kraftigt negativt laddade polysackarider som beklär cellytan, har en viktig funktion vid upptaget av polyaminer^{5,6}. Studier i experimentella modeller för hematogen metastasering och subkutan tumörtillväxt visade att kombinerad

Om vi nu bortser från cancerstamcellshypotesen, det vill säga att tumörer har sitt ursprung i maligna stamceller, kan tidig tumörutveckling beskrivas som bildandet av en primär ansamling av dedifferentierade, muterade celler som när den når en kritisk volym på ett par kubikmillimeter inte kan förses med tillräcklig mängd syre och näringsämnen genom diffusion.

Hypoxi, syrebrist, aktiverar ett komplext transkriptionellt program som dels resulterar i att cancer-cellen blir relativt okänslig för hypoxi, dels i att cancer-cellen, populärt uttryckt, utvecklar sin sociala förmåga i samspelet med normala, icke-transformerade celler⁸. Det mest välstuderade exemplet på det senare är utan tvekan angiogenesen. Celler från närliggande, stationära kärl och cirkulerande endoteliala och mesenkymala progenitorceller aktiveras av cancer-celler, hypoxiinducerade tillväxtfaktorer och cytokiner att bilda nya kärl.

Angiogenesen är nödvändig för fortsatt tillväxt av den primära mikrotumören. Dysfunktionella, läckande tumör-

i tumören⁹. Hypoxiinducerade, antiapoptotiska mekanismer är viktiga för cancer-cellers överlevnad i den ogästvänliga tumörmiljön.

Ökade kunskaper om de molekylära mekanismerna för cancer-cellers anpassning till hypoxi skulle kunna erbjuda nya strategier för cancerbehandling. Givet att hypoxi är ett universellt och specifikt fenomen i solida tumörer förväntas sådana behandlingar rikta sig mot mekanismer som är såväl generella som selektiva för tumörvävnad. Studier enligt denna princip omfattar hypoxiaktiverade prodroger, hypoxispecifika genterapi, rekombinanta, anaeroba bakterier och direkta hämmare av hypoxiinducerade transkriptionsfaktorer.

POLYAMINER OCH HYPOXI

Det faktum att malign vävnad karakteriseras av hypoxi och aktivering av polyaminsystemet väckte frågan om dessa fenomen är sammankopplade och om polyaminsystemet i så fall är en viktig del av cancer-cellers anpassning till hypoxisk stress. I en nyligen publicerad studie fann vi att hypoxi uppreglerar såväl polyaminbiosyntesen som upptaget av polyaminer, vilket leder till kraftigt ökade polyaminnivåer i cancer-celler¹⁰. Förekomsten av ODC är relativt ökad i hypoxiska regioner i odlade tumörsfäröider samt i kliniska tumörmaterial, det vill säga ODC samlokaliseras med hypoximarkören GLUT-1 i kärlfattiga delar av tumören.

Polyaminsystemet regleras via flera mekanismer, vilket återspeglar cellens behov av adekvata polyaminnivåer (figur 2). Som nämnts ovan, resulterar hämmad polyaminbiosyntes i kompensatorisk uppreglering av polyaminupptaget – och vice versa. Observationen att båda systemen är uppreglerade vid hypoxi var därför både intressant och provocerande. I vidare studier kunde vi klarlägga en viktig roll för antizyme inhibitor (AZI) som verkar stimulerande på både syntes och upptag av polyaminer genom att neutralisera proteinet antizyme (AZ) (se figur 2 för en mer utförlig bild av polyaminmetabolismen).

Så långt antydde resultaten att cancer-celler som vistas i en syrefattig miljö har ett ökat behov av polyaminer. Vidare studier visade att polyaminerna är nödvändiga för cancer-cellers överlevnad

”Ökade kunskaper om de molekylära mekanismerna för cancer-cellers anpassning till hypoxi skulle kunna erbjuda nya strategier för cancerbehandling.”

hämning av polyaminbiosyntesen med DFMO och hämning av polyaminupptaget genom genetisk eller farmakologisk nedreglering av HS effektivt minskar tumörtillväxten *in vivo*⁷.

Studier som utreder kombinationseffekter med DFMO och monoklonala anti-HS-antikroppar planeras inom gruppen.

DEN SOCIALA CANCERCELLEN

Framgångsrik, basal cancerforskning har revolutionerat vår syn på tumörens biologi och det är i dag en självklarhet att tumören är en multicellulär organism som inte enbart består av malignt transformerade cancer-celler utan även av genomiskt intakta, men fenotypiskt modularade stromaceller som rekruterats från omgivande vävnad och blod/benmärg.

kärl utgör dessutom en inkörsport för metastasering och ofta obotlig sjukdom. Detta är bakgrunden till idén om antiangiogenes, eller tumörstrykning, som en ny behandlingsprincip. Behandlingen omfattar antikroppar riktade mot vascular endothelial growth factor (VEGF), en central angiogen tillväxtfaktor, och småmolekyler riktade mot tyrosinkinasreceptorer för VEGF och andra angiogena faktorer.

Liksom fallet med polyaminerna har de mycket imponerande resultaten med antiangiogen behandling i experimentella tumörmodeller inte reproducerats i den kliniska situationen ännu. Varför?

Grav hypoxi (0,1–1 procent O₂) har associerats med en mer aggressiv tumörfenotyp, och angiogeneshämmare riskerar selektera fram invasiva och metastaserande celler genom förvärrad syrebrist

”Den tumörhämmande effekten av anti-angiogen behandling (bevacizumab) var signifikant ökad vid samtidig behandling med polyaminhämaren DFMO.”

vid grav hypoxi, det vill säga medan DFMO-behandling verkar antiproliferativt under normala syreförhållanden, leder DFMO-behandling av hypoxiska celler till omfattande celldöd genom apoptos.

Dessa fynd kunde bekräftas genom studier i experimentella tumörmodeller; den tumörhämmande effekten av anti-angiogen behandling (bevacizumab) var signifikant ökad vid samtidig behandling med polyaminhämaren DFMO. Vidare visar studierna att DFMO förstärker den antiangiogena effekten av bevacizumab, det vill säga hypoxisk induktion av polyaminerna motverkar såväl cancercellers apoptos som effekterna av angiogeneshämmare på tumörkärnen.

Ännu opublicerade studier utreder i detalj polyaminers betydelse för tumörangiogenes.

SAMMANFATTNING

Våra resultat pekar på att polyaminsystemet spelar en viktig roll vid cancercellers anpassning till hypoxiska förhållanden¹⁰. Resultaten motiverar fortsatta in vivo-studier som utreder kombinationseffekter med polyaminhämmare och tillgängliga antiangiogena substanser. Kliniska studier, i första hand med glioblastompatienter, torde kunna genomföras inom en överskådlig framtid då de aktuella substanserna är godkända läkemedel som testats i flera fas III-studier, och då bevacizumab i kombination med andra cytostatika visat lovande resultat hos denna patientgrupp¹¹.

Tack till våra finansiärer: Cancerfonden, Vetenskapsrådet-Medicin, Medicinska Fakulteten, Lunds Universitet (ALF), Lunds Universitetssjukhus Donationsfonder, Stiftelsen för strategisk forskning/FLÄK, Gunnar Nilssons Cancerstiftelse, Fru Berta Kamprads Stiftelse, Crafoordska Stiftelsen, Association for International Cancer Research (AICR), Svenska läkaresällskapet.

Tack också till Katrin Svensson och Johanna Welch som är huvudförfattare till den beskrivna studien.

Referenser

1. Lewenhoeck, A. Observationes D. Anthoonii Lewenhoeck, de Natis é semine genitali Animalculis. Phil. Trans., Royal Soc. (London) 1677;12:1040-1043.
2. Gerner EW, Meyskens FL Jr. Polyamines and cancer: old molecules, new understanding. Nat Rev Cancer 2004;4:781-792.
3. Casero RA Jr, Marton LJ. Targeting polyamine metabolism and function in cancer and other hyperproliferative diseases. Nat Rev Drug Discov 2007;6:373-90.
4. Sporn MB, Hong WK. Concomitant DFMO and sulindac chemoprevention of colorectal adenomas: a major clinical advance. Nat Clin Pract Oncol. 2008;5:628-9.
5. Belting M, Persson S, Fransson LÅ. Proteoglycan involvement in polyamine uptake. Biochem J 1999;338:317-323.

6. Belting M, Mani K, Jönsson M, Cheng F, Sandgren S, Jonsson S, Ding K, Delcros JG, Fransson LÅ. Glypican-1 is a vehicle for polyamine uptake in mammalian cells: a pivotal role for nitrosothiol-derived nitric oxide. J Biol Chem. 2003;278:47181-9.

7. Belting M, Borsig L, Fuster MM, Brown JR, Persson L, Fransson LÅ, Esko JD. Tumor attenuation by combined heparan sulfate and polyamine depletion. Proc Natl Acad Sci U S A. 2002;99:371-6.

8. Pouyssegur J, Dayan F, Mazure NM. Hypoxia signalling in cancer and approaches to enforce tumour regression. Nature 2006;441:437-43.

9. Graeber TG, Osmanian C, Jacks T, et al. Hypoxia-mediated selection of cells with diminished apoptotic potential in solid tumours. Nature 1996;379:88-9

10. Svensson KJ, Welch JE, Kucharzewska P, Bengtson P, Bjurberg M, Pahlman S, Ten

Dam GB, Persson L, Belting M. Hypoxia-mediated induction of the polyamine system provides opportunities for tumor growth inhibition by combined targeting of vascular endothelial growth factor and ornithine decarboxylase. Cancer Res. 2008;68:9291-301

11. Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE 2nd, et al. Bevacizumab plus irinotecan in recurrent glioblastoma multiforme. J Clin Oncol 2007;25:4722-9.

MATTIAS BELTING, LÄKARE, FORSKARE, ONKOLOGISKA KLINIKEN,
LUNDS UNIVERSITETSSJUKHUS, MATTIAS.BELTING@MED.LU.SE



... lungcancer



**"De äldre är klart underrepresenterade i
prospektiva studier trots att de utgör halva
patientpopulation."**



Strålbehandling till äldre patienter med lungcancer

Det är inte rimligt att avstå från radioterapi för äldre patienter med lungcancer bara på grund av åldern. Faktorer som komorbiditet och performance status spelar ofta större roll för en lyckad behandling. Men patienter som är äldre än 70 finns inte med i de flesta kurativt syftande studierna. Därför råder det fortfarande en osäkerhet hur de äldre ska behandlas på ett optimalt sätt, skriver specialistläkaren **Hillevi Rylander**, Jubileumskliniken, Sahlgrenska universitetssjukhuset i Göteborg.

Vem som är äldre varierar från bedömare till bedömare. I studier där man jämför toxicitet och effekt kan begreppet äldre avse alltifrån 65 år och uppåt. I praktiken sätter man oftast gränsen vid 70–75 år.

Enligt Statistiska centralbyråns "Demografiska rapporter 2007:1. Livslängden i Sverige 2001–2005" har en 70-årig svensk man en förväntad återstående livslängd på 13,4 år. Motsvarande för en 70-årig kvinna är 16,2 år. Det innebär att genomsnittssvensken vid uppnådda 70 års ålder har en sjättedel kvar av sitt liv att leva. Det är viktigt att ha för ögonen när vi diskuterar behandling av "äldre".

En mer funktionell tolkning av begreppet kan vara att en patient är äldre "när patientens hälsostatus börjar komma i konflikt med onkologiska riktlinjer". Oavsett semantiken är de äldre klart underrepresenterade i prospektiva studier trots att de utgör halva patientpopulation. Men det finns trots allt en del retrospektiva genomgångar.

PROGNOSTISKA FAKTORER

Hälften av lungcancerpatienterna är äldre än 70 år vid diagnos. Eftersom de flesta studier på kurativt syftande behandling av lungcancer har exkluderat denna

åldersgrupp råder det fortfarande viss osäkerhet hur äldre ska behandlas optimalt. Tål de äldre kemoterapi och radioterapi i samma utsträckning som de yngre? Har de äldre lika stor "nytta" av behandling som de yngre? Redan i vår kliniska vardag är det uppenbart att stora individuella skillnader i behandlingstolerans och behandlingseffekt föreligger. Det är långt ifrån alltid den yngre patienten som tål, och svarar på, behandlingen bäst. Prognostiska patientrelaterade faktorer som spelar större roll än biologisk ålder är bland annat TNM-stadium (tumörens spridning lokalt, regionalt och som fjärrmetastaser), lungfunktion, komorbiditet och performance status.

Komorbiditet För att värdera komorbiditet har man utarbetat olika skattningsskalor där CIRS-G (The cumulative illness rating scale for geriatrics)³ och Charlson-skalan (Charlson age-comorbidity index)² är två exempel.

I CIRS, som konstruerades 1968 av Linn et al, graderar man komorbiditet i fjorton olika organsystem⁴. Varje organ graderas från 0 (inga problem) till 4 (extremt allvarlig påverkan). Om organet är påverkat på flera sätt räknas den med högsta allvarlighetsgrad. CIRS-G utvecklades för att bättre belysa vanliga

hälsoproblem hos äldre. För att få ett mått på allvarlighetsgraden (severity index, SI) av samtidiga sjukdomar kan man dividera totala poängantalet med antalet kategorier.

Charlson-skalan utarbetades 1987 och baseras på ettårsmortaliteten hos patienter som vårdas på sjukhus av olika anledningar. Alla sjukdomar eller kliniska tillstånd med en relativ risk (RR) för död större än eller lika med 1,2 inkluderades i skalan. Ett viktat index för komorbiditet för 19 kliniska tillstånd utvecklades på basen av RR. Dessa olika tillstånd graderas 1, 2, 3 eller 6 beroende på allvarlighetsgrad.

Performance status Med performance status (PS) avses en individs funktionella kapacitet att arbeta och utföra dagliga aktiviteter. De vanligaste skalorna vid bedömning av PS är Karnofsky-skalan (KPS)⁵ och WHO-skalan (Zubrod)⁶. I KPS graderas patienten från 0–100 procent, där 100 procent avser att patienten är i full aktivitet och 0 procent att patienten är död. I WHO-skalan graderar man patienten från 0 till 4, där 0 avser normal aktivitet och 4 att patienten är helt och hållet sängliggande.

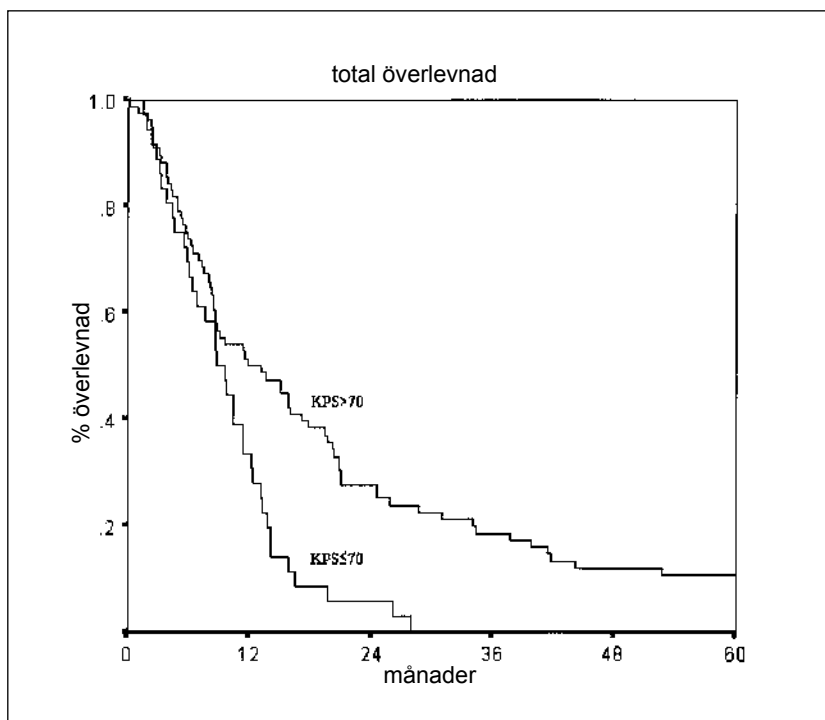
Att såväl komorbiditet som performance status är viktiga faktorer för behandlingsresultat har visats i många studier. Firat et al analyserade retrospektivt 112 patienter vid sin institution med icke småcellig lungcancer stadium III som inkluderats i fyra RTOG-studier (Radiation therapy oncology group) med avseende på overall survival (OS)⁸. Man fann där i en univariatanalys att båda faktorerna var oberoende prognostiska faktorer för OS (KPS mindre än 70; $p=0,001$ och CIRS-G grad 4 i minst en kategori; $p=0,0002$) medan ålder inte var det (70 år eller äldre; $p=0,29$) (figur 1).

Komorbiditet mätt enligt Charlson-skalan korrelerade inte med statistiskt signifikant skillnad i OS. Vid multivariatanalys med variablerna stadium, KPS och SI korrelerade KPS på 70 eller lägre och SI på mer än 2 var för sig med försämrad överlevnad.

Detta fynd upprepas i flera studier.

BEHANDLING I PRAKTIKEN

Hur görs den slutgiltiga sammanvägningen inför behandlingsval i klinisk vardag? Följer man utredningsfynd och riktlinjer och hur påverkar biologisk ål-



Figur 1. Total överlevnad (OS) för patienter med KPS mindre än eller lika med 70 respektive större än 70.

Källa: Firat et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002; 54:357-364

der strategin? De Rijke et al utförde 2004 en populationsbaserad studie i Holland för att belysa detta⁷. Man samlade in data på 803 patienter med nydiagnostiserad icke småcellig lungcancer från två regionala cancerregister under en period 1997–1998 och analyserade hur behandlingen följt de vedertagna behandlingsriktlinjerna.

De faktorer som korrelerade med att behandling inte hade följt riktlinjerna var för stadium I+II komorbiditet och ålder, för stadium IIIA ålder, för stadi-

um IIIB ålder, komorbiditet och FEV1 (forced expiratory volume) samt för stadium IV ålder och FEV1. Skillnader i PS påverkade inte behandlingsvalet vid något stadium. De Rijke tolkade data så att ålder över 75 år föreföll vara den viktigaste faktorn för att göra avsteg från gällande behandlingsrekommendation (figur 2).

Stråldos Om det vore så att äldre faktiskt drabbas av fler biverkningar än yngre skulle ju detta kunna vara en anledning att modifiera radioterapi. Här

Stadium I+II	komorbiditet + ålder
Stadium IIIA	ålder
Stadium III	ålder + komorbiditet + FEV1 (i univariatsanalys)
Stadium IV	ålder + FEV1

Figur 2. Faktorer som korrelerar med att behandling inte följt riktlinjerna.

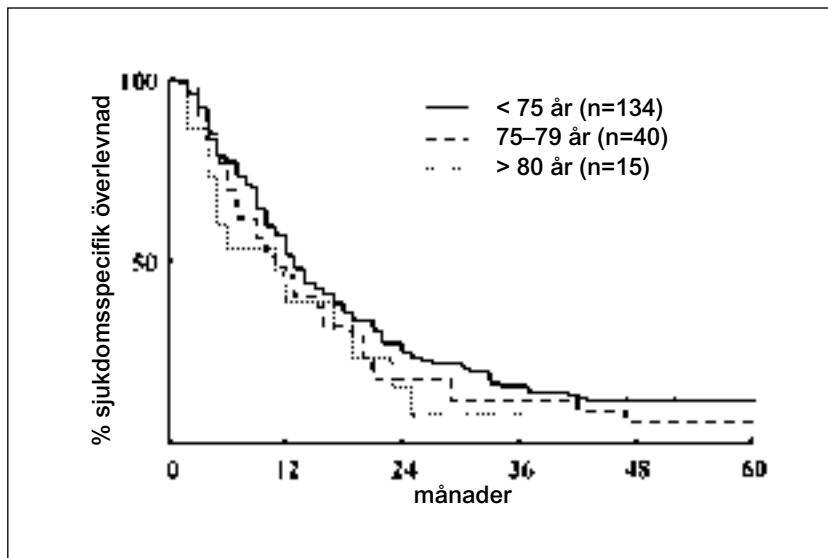
Källa: de Rijke et al. Lung Cancer 2004;46:233-245

7

saknas tyvärr också prospektiva data men Pignon et al publicerade 1998 en retrospektiv genomgång av 1 208 patienter med lungcancer eller esofagus-cancer som erhållit strålbehandling inom ramen för sex olika EORTC-studier under perioden 1976 till 1987⁹.

Fraktionering, totaldos och strålkvalitet varierade, men 34,5 procent erhöll en totaldos på mer än 50 Gy och 31,5 procent mellan 40 och 50 Gy. En tredjedel var 65 år eller äldre. Avseende akuta biverkningar som illamående, dyspné, esofagit och påverkan av PS fann man ingen skillnad mellan åldersgrupperna. Man såg dock en mer uttalad vikt-nedgång i äldregruppen. Det var ingen skillnad i relativ risk för senbiverkningar som grupp men man fann en ökad risk för sen esofagit hos de äldre.

Konkomitant kemoterapi Konkomitant kemoterapi används ofta i den kurativt syftande behandlingen och där finns ännu mindre data att applicera på den äldre patienten. Flera subgruppsanalyser finns dock och de flesta visar en ökad toxicitet hos de äldre även om överlevnadsdata är likvärdiga. Ett exempel på en sådan analys är den av Schild et al 2003¹². 244 patienter med icke småcellig lungcancer stadium IIIA+B erhöll cisplatin 30 mg/kvadratmeter plus etoposid 100 mg/kvadratmeter dag 1–3 och dag



Figur 3. Sjukdomsspecifik överlevnad efter strålning, visad i relation till ålder för patienter med icke-småcellig lungcancer i stadium III.

Källa: Hayakawa K et al. Lung Cancer 2001;32:81-88

28–30 plus radioterapi 2 Gy dagligen i 30 dagar alternativt 1,5 Gy två gånger dagligen i tio dagar, därefter en paus i två veckor följt av 1,5 Gy två gånger dagligen i ytterligare tio dagar.

OS var likartad men man fann en ökad toxicitet hos den grupp (n=63) som var 70 år eller äldre. De biverkningar som var överrepresenterade hos de äldre var framför allt myelosuppression och pneumonit.

PROGNOS FÖR DE ÄLDRE?

Har äldre lika stor nytta av radioterapi som yngre? När man läser retrospektiva genomgångar avseende effekt av radioterapi hos äldre får man givetvis beakta den selektion gruppen genomgått. Vi har ju redan konstaterat att ålder verkar vara en stark faktor för undandragande av behandling. Lonardi et al tittade på 48 konsekutiva, tidigare obehandlade patienter i åldern 75–85 år (median 77 år) med inoperabel, symtomgivande icke småcellig lungcancer stadium IIIA-B som erhållit enbart radioterapi till, i median, 50 Gy (0–60 Gy)¹⁰. Behandlingen resulterade i 17 partiella remissioner (44 procent) och 17 patienter med stabil sjukdom (35 procent).

Medianöverlevnaden var 5 månader och OS vid 12 respektive 24 månader var 23 respektive 10 procent. Intressant nog var den dosrelaterade överlevnaden för de patienter som fått mer än 50 Gy bättre (n=25). Vid 6 respektive 13 månader var överlevnaden för de som fått mer än 50 Gy 52 procent respektive 28 procent jämfört med 35 respektive 4 procent för de som fått mindre.

Man kan förmoda att de äldre där man valt att gå upp i dos i allmänhet bör ha varit i bättre PS än de som erhöll en lägre dos. I en japansk studie av Hayakawa et al av patienter som erhållit mer än 60 Gy fann man liknande sjukdomsspecifik tvåårsöverlevnad i gruppen när man delade upp dessa i yngre än 75 år

KPS-SKALAN – KARNOFSKY PERFORMANCE SCALE

Procent av normal funktion	Kriterier
0	Död
10	Döende; den dödliga utgången progredierar snabbt.
20	Svårt sjuk; behöver sluten vård, aktiv stödjande behandling nödvändig.
30	Svårt handikappad; behöver sluten vård, men döden inte omedelbart hotande.
40	Handikappad; behöver specialiserad vård och hjälp.
50	Behöver avsevärd hjälp och ofta medicinsk vård.
60	Behöver ibland hjälp, men klarar av det mesta av allmän daglig livsföring (ADL).
70	Sköter sig själv; klarar inte av normal aktivitet eller aktivt arbete.
80	Normal aktivitet med ansträngning; måttliga tecken till eller symtom av sjukdom.
90	Möjlighet till normal aktivitet; svaga tecken till eller symtom av sjukdom.
100	Normal; inga besvär; inga tecken på sjukdom.

8



"Vem som är äldre varierar från bedömare till bedömare."

(38 procent), 75–79 år (35 procent) och 80 år eller äldre (35 procent)¹¹ (figur 3). Hayakawa betonade dock att man till patienter med sämre PS valt att gå ner i dos/fraktion och att man vinnlagt sig att ge så begränsade strålfält som möjligt.

SLUTSATS

Att välja att ge eller att avstå från radioterapi till adekvata slutdoser enbart på basen av kronologisk ålder är inte rimligt. Det finns så mycket belägg för att faktorer som komorbiditet och funktionellt status spelar större roll för de potentiella vinsterna och bieffekterna av behandling att vi måste lära oss att inkorporera parametrar som dessa vid vår bedömning av den patient vi har framför oss. Det finns vidare inga belägg för att konkomitant kemoterapi till äldre är mindre effektivt än till yngre. Med tanke på den något mer uttalade toxiciteten är det förstås viktigt med en noggrann monitorering under behandlingen.

WHO-SKALAN – ZUBROD

- | | |
|---|--|
| 0 | Asymtomatisk. |
| 1 | Symtomatisk, fullt rörlig. |
| 2 | Symtomatisk, sängliggande mindre än halva dagen. |
| 3 | Symtomatisk, sängliggande mer än halva dagen. |
| 4 | Sängliggande. |
| 5 | Död. |

Referenser

1. Extermann M. Measuring comorbidity in older cancer patients. *Eur J Cancer* 2000;36:453-471
2. Charlson ME et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chron Dis* 1987;40:373-383
3. Miller MD et al. Rating chronic medical illness burden in geropsychiatric practice and research: Application of the Cumulative Illness Scale. *Psychiatry Res* 1992; 41:237-248

4. Linn BS et al. Cumulative Illness rating Scale. *J Am Geriatr Soc* 1968;16:622-626

5. Karnofsky D. The use of nitrogen mustard in the palliative treatment of carcinoma with particular reference to bronchogenic carcinoma. *Cancer* 1948;1

6. Zubrod C et al. Appraisal of methods for the study of chemotherapy in man: comparative therapeutic trial of nitrogen mustard and triethylenethiophosphoramide *J Chron Dis* 1960;11:7-33

7. de Rijke JM et al. Influence of age, comorbidity and performance status on the choice of treatment for patients with non-small cell lung cancer; results of a population-based study. *Lung Cancer* 2004;46:233-245

8. Firat S et al. Comorbidity and Karnofsky performance score are independent prognostic factors in stage III non-small-cell lung cancer: an institutional analysis of patients treated in four RTOG studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54:357-364

9. Pignon T et al. Age has no impact on acute and late toxicity of curative thoracic radiotherapy. *Radiother Oncol* 1998;46:239-248

10. Lonardi F et al. Radiotherapy for non-small cell lung cancer in patients aged 75 and over: safety, effectiveness and possible impact on survival. *Lung Cancer* 2000;28:43-50

11. Hayakawa K et al. High-dose radiation therapy for elderly patients with inoperable or unresectable non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2001;32:81-88

12. Schild SE et al. The outcome of combined-modality therapy for stage III non-small-cell lung cancer in elderly. *J Clin Oncol* 2003;21:17:3201-3206

HILLEVI RYLANDER, SPECIALISTLÄKARE, JUBILEUMSKLINIKEN, SAHLGRENSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET
HILLEVI.RYLANDER@VGREGION.SE



9

STUDIER AV BARN MED AML

kan leda till individualiserad behandling

Studier av cytostatikakänslighet och farmakokinetik kan tillföra viktig information om den individuella patientens svar på behandlingen för barn med AML. Det i sin tur kan hjälpa till i strävan att kunna skraddarsy behandlingen, skriver avdelningsläkare **Josefine Palle** som här presenterar sitt doktorsarbete "Optimizing chemotherapy in childhood acute myeloid leukemia".

Cancer i barnaåren är ovanligt men det är ändå näst efter olyckor den vanligaste dödsorsaken i denna åldersgrupp, varje år får 250–300 barn i Sverige cancer. Av de olika cancerformerna hos barn utgör leukemi ungefär en tredjedel, och de vanligaste typerna av leukemi är akut lymfatisk leukemi (ALL, cirka 80 procent) och akut myeloid leukemi (AML, cirka 15 procent)¹. För både ALL och AML hos barn har överlevnadssiffrorna dramatiskt förbättrats under de senaste decennierna och i dag överlever drygt 80 procent med ALL och cirka 60 procent med AML².

Alla barn med leukemi i Norden behandlas och följs upp i enlighet med NOPHO:s (Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology) rekommendationer (bild 1), något som lett till välkontrollerade behandlingar och goda behandlingsresultat med internationella mått mätt.

AML är en komplex och heterogen sjukdom och ett av de övergripande målen för den aktuella forskningen inom alla typer av leukemier är att hitta olika subgrupper inom de olika diagnoserna för att kunna ge mer specifika behandlingar.

Tidigare kända prognostiska faktorer som lett till indelning i olika behandlingsgrupper har varit och är fortfarande bland annat ålder, halten vita blodkroppar vid insjuknande, vissa kända kromosomförändringar hos leukemicellerna, leukemiceller på andra ställen än i benmärg. Förnyade indelningar görs efter mer nypupptäckta strukturella genetiska avvikelser, kromosomförändringar samt mutationer som leder till upp- eller nedreglering av så kallade onkgener och andra hematopoetiska tillväxtfaktorer som styr tumörcellernas utveckling.

En speciell subgrupp av barn med AML är barn med Downs syndrom (DS). Dessa barn har en flerfaldigt ökad risk att utveckla AML, särskilt före fyra års ålder. De har en mycket god prognos jämfört med andra barn med AML, med en överlevnad på cirka 80 procent.

FÖRSTA BEHANDLINGSKUREN ENLIGT NOPHO

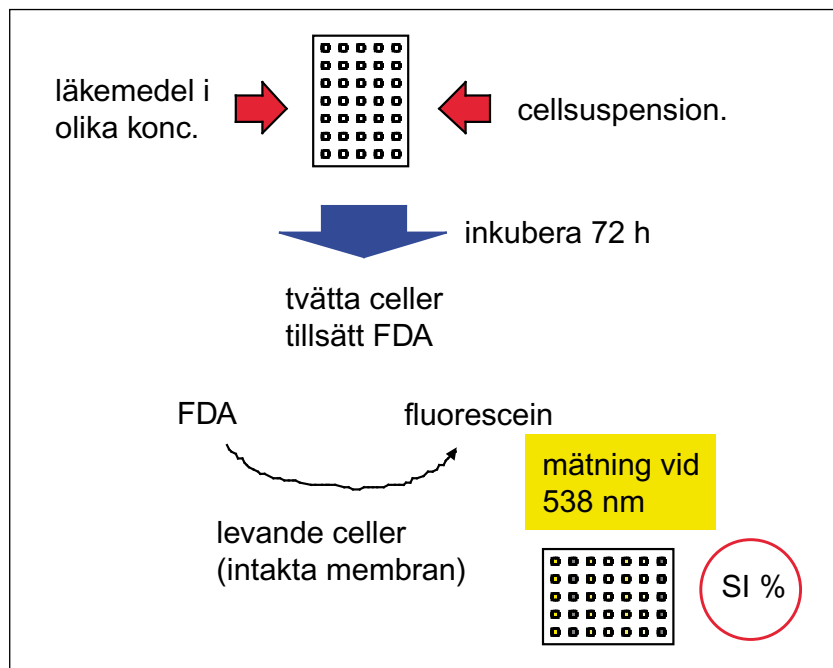


Bild 1. Första behandlingskuren enligt NOPHO AML 93 och tidpunkter för provtagning i den farmakokinetiska studien.

Det är väl känt att barn med Downs syndrom är mer känsliga för cytostatika än andra barn och i de flesta protokoll får de reducerade doser för att undvika livshotande biverkningar. Kliniska karaktäristika skiljer sig också hos barn med Downs syndrom, då de får leukemi vid yngre ålder, har lägre antal vita blodkroppar vid insjuknandet och har en mycket högre incidens av megakaryoblastleukemi, FAB-typ M7, än barn utan Downs syndrom^{3,4}.

LEUKEMICELLERS KÄNSLIGHET

Min avhandling baseras på två studier av barn med AML, där prover och epidemiologiska data kommer från hela Norden.

Den första är en studie av leukemicellers känslighet för cytostatika in vitro. Studier av cytostatikaresistens in vitro är ett sätt att försöka identifiera om den aktuella leukemicellpopulationen redan vid diagnos uppvisar ett särskilt resistensmönster mot cytostatika som skulle kunna påverka valet av läkemedelsbehandling och strategi (bild 2). Sedan 1996 har alla Nordiska länder inom ramen för NOPHO deltagit i en studie av cytostatikaresistens vid AML och ALL hos barn, initierad av professor Gudmar

Lönnerholm och överläkare Britt-Marie Frost, barnonkologen, Akademiska barnsjukhuset. Den årliga incidensen av AML i dessa länder är 30–40 fall.

Vid avdelningen för klinisk farmakologi i Uppsala har en metod, fluorometric microculture cytotoxicity assay (FMCA), för att studera cytostatikaresistens utvecklats^{5,6} (bild 3). Benmärgs- och blodprover tagna på barn som nyligen insjuknat i AML skickas för analys. De skickas färskas och når laboratoriet inom cirka 24–36 timmar. De flesta proverna analyseras omgående, övriga prover vitalfrysas. De senare proverna tinas sedan för analys. Tidigare studier har visat att kryopreservation inte påverkar in vitro-känsligheten⁷.

Leukemiceller pipetteras i 96-brunnars mikrotiterplattor som i förväg preparerats med de läkemedel som skall testas. De läkemedel som använts är både vanliga läkemedel inom leukemi-behandling och experimentella läkemedel; dexametson, etoposid, doxorubicin, amsacrin, prednisolon, cytarabin, vinkristin, 6-tioguanin (6-TG), asparaginas, 4-hydroperoxycyclofosamid. Plattorna inkuberas i 72 timmar, cellerna tvättas och därefter tillsätts fluoresceindiaceat

CANCERCELLERS RESISTENS MOT CYTOSTATIKA

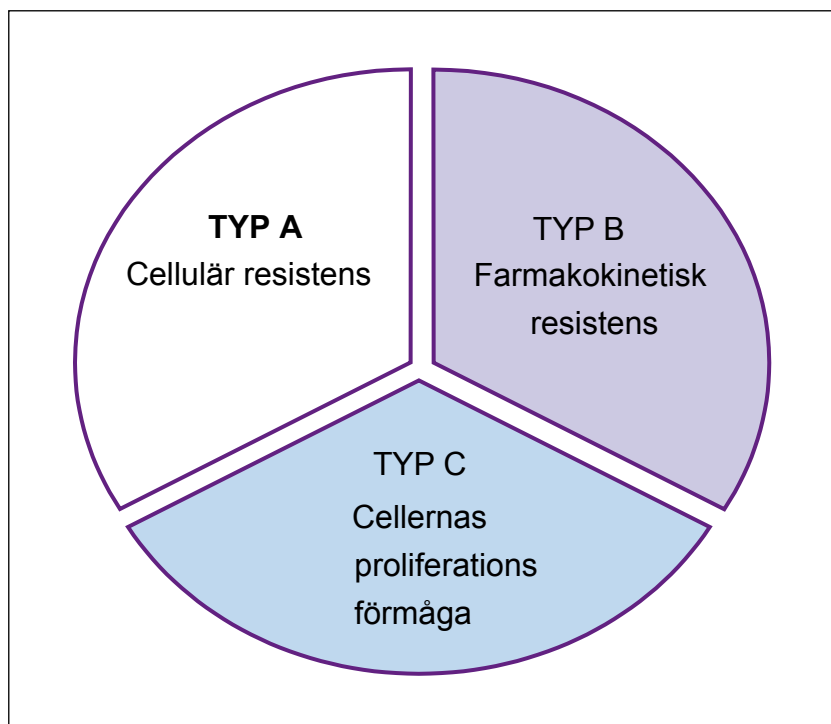


Bild 2. Exempel på cancercellers olika typer av resistens mot cytostatika.

(FDA). De celler som överlevt inkubationen med läkemedel och har ett intakt plasmamembran kan omvandla FDA till fluorescein och detta genererar fluorescens som efter en timme läses med en fluorometer.

Resultaten presenteras som survival index (SI), definierad som fluorescens i testbrunnar dividerat med fluorescens i kontrollbrunnar gånger 100. Ett lågt SI-värde indikerar hög känslighet för den cytotoxiska effekten av läkemedlet.

Cytostatikakänsligheten har undersökts på prover från cirka 200 barn som nyinsjuknat i AML. Studien har resulterat i två artiklar varav den ena är publicerad och den andra i manuskriptform^{8,9}.

I den första presenteras skillnader i cytostatikakänslighet hos barn med olika cytogenetiska förändringar av typen MLL-rearrangemang (mixed lineage leukemia-gen), både vid AML och ALL. Rearrangemang på platsen för MLL-genen är vanligt inom leukemi och man har kunnat visa att de kan ha prognostisk betydelse, exempelvis har translokationen t(9;11) hos barn med AML i tidigare arbeten visat sig vara förknippat med en gynnsam prognos^{10,11,12}. I den andra artikeln beskrivs cytostatikakänslig-

heten hos de 200 barn med AML som vi studerat och visar på korrelation till ett flertal olika faktorer.

I båda arbetena kan vi visa att celler med t(9;11) uppvisar en uttalat ökad känslighet för de viktigaste cytostatika i AML-behandlingen, cytarabin och doxorubicin, jämfört med andra grupper. Vi kan också visa att patienter med MLL-rearrangemang är mer känsliga för cytarabin både vid ALL och AML, något som stöder pågående studier/behandlingar.

Leukemiceller från barn med Down syndrom (DS), uppvisar en uttalad cytostatikakänslighet något som väl korrelerar med den kliniska effekten av behandlingen.

FARMAKOKINETIK

I den andra studien analyseras läkemedelskoncentrationen i blodprover tagna på barn som får sin första behandlingsskur för AML. Analyserna har gjorts vid avdelningen för klinisk farmakologi vid Linköpings universitet och vid avdelningen för onkologi-farmakologi vid Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm.

Studier av sambandet mellan läkemedelsdos, koncentration i blod och organ

och läkemedelseffekt är av stor vikt för att bedöma patientens möjligheter till överlevnad. Risken för allvarliga akuta eller kvarstående biverkningar vid cytostatika i för höga doser är väl känd, liksom att chansen till överlevnad är sämre vid utebliven eller reducerad behandling. Trots detta finns det få studier som beskriver dessa samband och det är särskilt svårt att genomföra kontrollerade studier på barn.

Blodprov har tagits under första behandlingskuren på barn som insjuknat i AML. Kuren innefattar 96 timmars kontinuerlig infusion av cytosar (200 mg/kvadratmeter dag 1–4) och etoposid (100 mg/kvadratmeter dag 1–4), 6-TG peroralt (100 mg/kvadratmeter två gånger per dag, dag 1–4), doxorubicin (75 mg/kvadratmeter som en åttatimmarsinfusion dag 5) och metotrexat intratekalt (12 mg, dag 1).

Blodprover togs dag 2, 3 och 4 för bestämning av cytosar, etoposid och 6-tioguaninnukleotid (6-TGN), en metabolit av 6-TG och i slutet av doxorubicininfusionen dag 5. Blodprov från dag 0 används som blankprov. Samtliga prover centrifugerades inom 60 minuter och frystes därefter in. Analyserna av etoposid, total och fri plasmakoncentration, doxorubicin och dess viktigaste metabolit doxorubicinol i plasma samt 6-TGN i röda blodkroppar har utförts på avdelningen för klinisk farmakologi vid Karolinska universitetssjukhuset respektive Universitetssjukhuset i Linköping. Tyvärr misslyckades analysen av cytosar.

Den andra studien har resulterat i två publicerade artiklar och en som är under tryckning^{13,14,15}. I dessa beskrivs farmakokinetiken för tre av de cytostatika som ingår i AML-behandlingen av barn och korrelationen mellan farmakokinetik och klinisk effekt. Analys av doxorubicin utfördes på prover från 41 barn, etoposid från 45 barn och 6-TG från 50 barn.

För doxorubicin sågs en korrelation mellan koncentration, clearance och effekt av den första behandlingskuren där patienter som gick i remission efter första kuren hade signifikant högre plasmakoncentration än de som inte gick i remission. Dessutom var doxorubicinkoncentrationen en oberoende faktor för komplett remission.

FMCA-METODEN

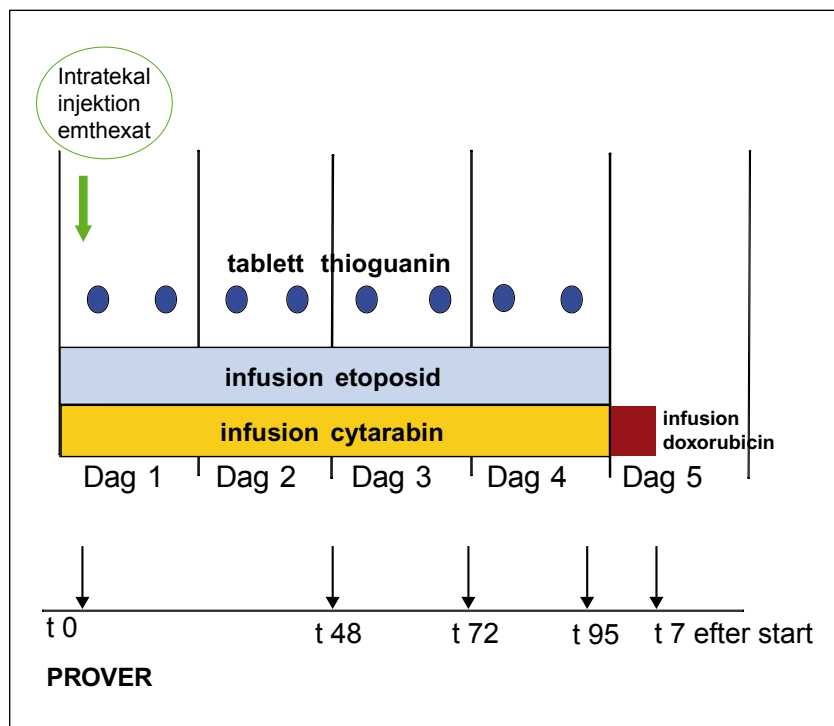


Bild 3. FMCA, fluorometric microculture cytotoxicity assay, mäter cytostatikakänslighet hos tumörceller, utvecklad vid avdelningen för klinisk farmakologi i Uppsala.

Detta är viktiga data som inte tidigare visats på barn. För de flesta cytostatika som ges både till vuxna och barn ger man en dos baserad på vikt och längd, och i vissa fall njurfunktion, men det är många andra faktorer som inte tas med i beräkningen, vilket självklart leder till att samma dos kan ge väldigt varierande plasmakoncentrationer och därmed effekt.

För etoposid och 6-TG fanns ingen korrelation mellan farmakokinetik och effekt av behandlingen. Vid jämförbara doser hade barn med Downs syndrom högre koncentrationer av både etoposid och 6-TG, vilket talar för att en dosreduktion behövs för dessa patienter för att de inte skall uppnå högre koncentration än barn utan Downs syndrom.

Sammanfattningsvis tyder våra resultat på att studier både av cytostatikakänslighet och farmakokinetik kan till-

föra viktig information om den individuella patientens svar på behandlingen, något som kan hjälpa till i strävan att kunna skraddarsy behandlingen för barn med AML.

1. Henter J-I, Björk O. Maligna sjukdomar. In: Lindberg T, Lagercrantz H, eds. Barnmedicin; 1999.

2. Lie SO, Abrahamsson J, Clausen N, et al. Long-term results in children with AML: NOPHO-AML Study Group--report of three consecutive trials. *Leukemia*. 2005;19:2090-2100.

3. Hasle H. Pattern of malignant disorders in individuals with Down's syndrome. *Lancet Oncol*. 2001;2:429-436.

4. Hasle H, Clemmensen IH, Mikkelsen M. Risks of leukaemia and solid tumours in individuals with Down's syndrome. *Lancet*. 2000;355:165-169.

5. Larsson R, Fridborg H, Kristensen J, Sundstrom C, Nygren P. In vitro testing of chemotherapeutic drug combinations in acute myelocytic leukaemia using the fluorometric microculture cytotoxicity assay (FMCA). *Br J Cancer*. 1993;67:969-974.

6. Larsson R, Kristensen J, Sandberg C, Nygren P. Laboratory determination of chemotherapeutic drug resistance in tumor cells from patients with leukemia, using a fluorometric microculture cytotoxicity assay (FMCA). *Int J Cancer*. 1992;50:177-185.

7. Nygren P, Kristensen J, Jonsson B, et al. Feasibility of the fluorometric microculture cytotoxicity assay (FMCA) for cytotoxic drug sensitivity testing of tumor cells from patients with acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 1992;6:1121-1128.

8. Palle J, Frost BM, Forestier E, et al. Cellular drug sensitivity in MLL-rearranged childhood acute leukaemia is correlated to partner genes and cell lineage. *Br J Haematol*. 2005;129:189-198.

9. Palle J. Cellular drug sensitivity in childhood acute myeloid leukemia. 2008. Manuscript.

10. Pui CH, Raimondi SC, Srivastava DK, et al. Prognostic factors in infants with acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 2000;14:684-687.

11. Rubnitz JE, Raimondi SC, Tong X, et al. Favorable impact of the t(9;11) in childhood acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2002;20:2302-2309.

12. Lie SO, Abrahamsson J, Clausen N, et al. Treatment stratification based on initial in vivo response in acute myeloid leukaemia in children without Down's syndrome: results of NOPHO-AML trials. *Br J Haematol*. 2003;122:217-225.

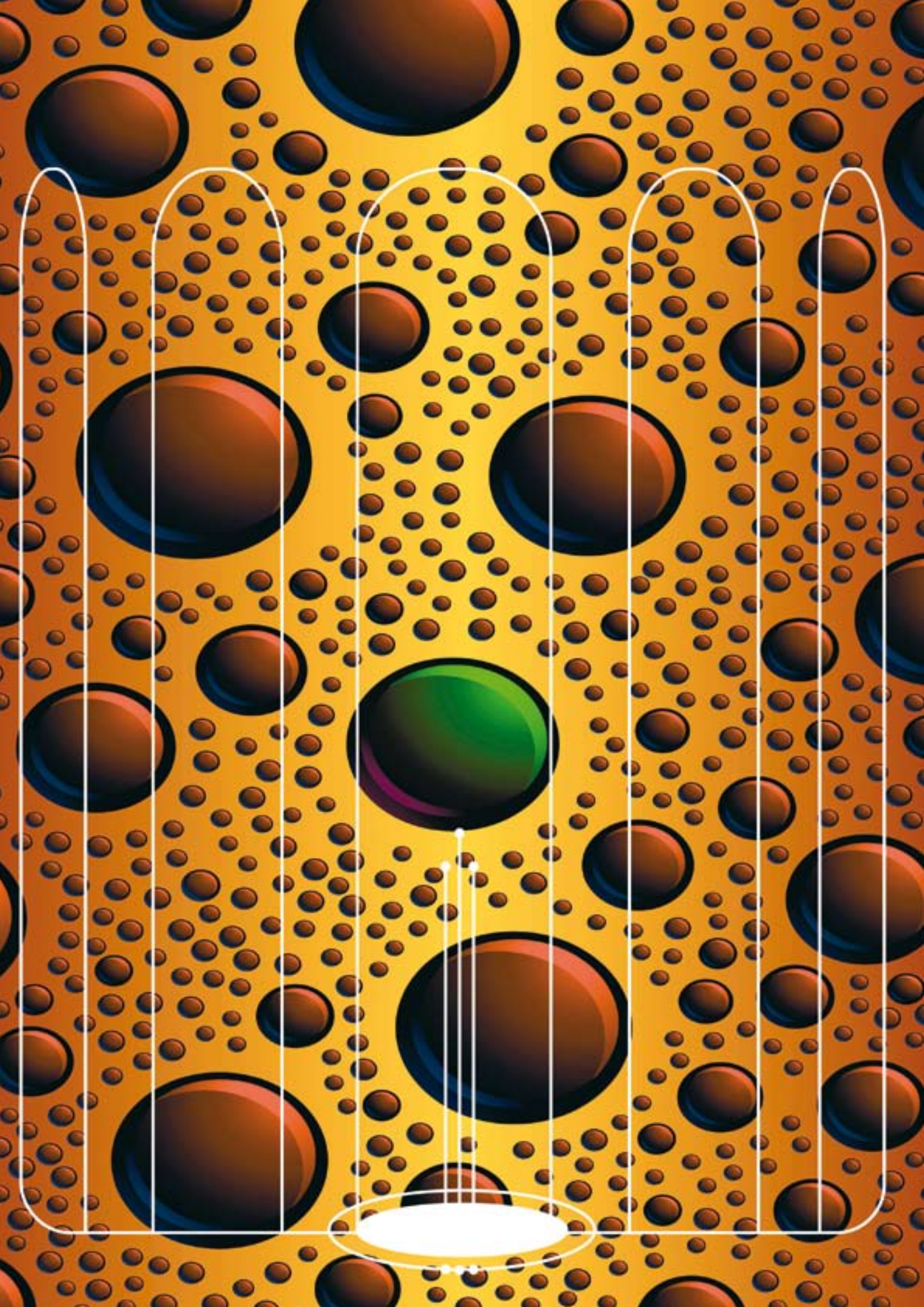
13. Palle J, Frost BM, Peterson C, et al. Doxorubicin pharmacokinetics is correlated to the effect of induction therapy in children with acute myeloid leukemia. *Anticancer Drugs*. 2006;17:385-392.

14. Palle J, Britt-Marie F, Goran G, et al. Etoposide pharmacokinetics in children treated for acute myeloid leukemia. *Anticancer Drugs*. 2006;17:1087-1094.

15. Palle J. Thioguanine pharmacokinetics in children treated for acute myeloid leukemia. *Anti-Cancer Drugs*. 2008. Accepted for publication.

JOSEFINE PALLE, AVDELNINGSLÄKARE, BARNONKOLOGEN, AKADEMISKA BARNSJUKHUSET I UPPSALA, JOSEFINE.PALLE@AKADEMISKA.SE





TUMÖRFIBROBLASTER

– mer än passiva stödjeceller

Tumörväxt innefattar ett samspel mellan olika celltyper som är ömsesidigt beroende av varandra. I studier av detta samspel riktas ett ökande intresse mot tumörfibroblaster.

Denna tidigare något förbisedda celltyp bidrar sannolikt till en rad tumörstimulerande processer. Experimentella studier har visat att tumörfibroblaster kan påverka kärlbildning, metastasering och svar på behandling. Förhoppningsvis kan nya läkemedel utvecklas som exploaterar dessa tumörbiologiska fynd. **Arne Östman** och **Martin Augsten** ger en introduktion till ett nytt forskningsområde.

Tumörbiologin har traditionellt dominerats av studier av de maligna cellernas egenskaper och ursprung. Parallellt med dessa studier har det också utvecklats en forskningstradition som framhäver att tumören bör betraktas som ett organ komponerat av flera ömsesidigt beroende celltyper. Inom denna tradition har studierna av endotelceller och tumörkärlnått störst mognad och har nu nått kliniken i form av en serie kärlriktade läkemedel. Delvis inspirerade av dessa framgångar har intresset nu också ökat för tumörfibroblaster, en celltyp som har en framträdande roll i tumörens stödjevävnad (figur 1)^{1,2}.

Tidigare studier av denna celltyp har framhävt likheterna mellan de fibroblaster man finner i tumörer och de i läkande sår. I båda fallen förekommer fibroblaster av en typ som är mycket aktiv när det gäller produktion och omvandling av extracellulära matrixproteiner.

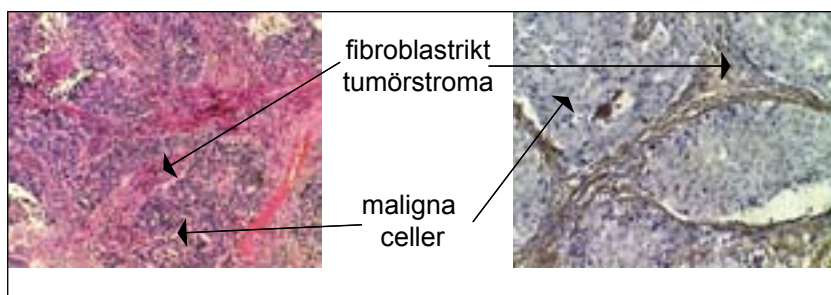
En serie studier, introducerade nedan, har nu utvidgat denna bild av tumörfibroblasters funktion och betydelse. Enligt denna nya modell har fibroblaster en central roll både som mottagare och avsändare av tumörstimulerande signaler (figur 2). En annan aspekt av dessa studier är att det nu blir alltmer uppenbart att fibroblaster, liksom de maligna cel-

lerna, uppvisar en stor grad av heterogenitet både inom och mellan olika tumörtyper.

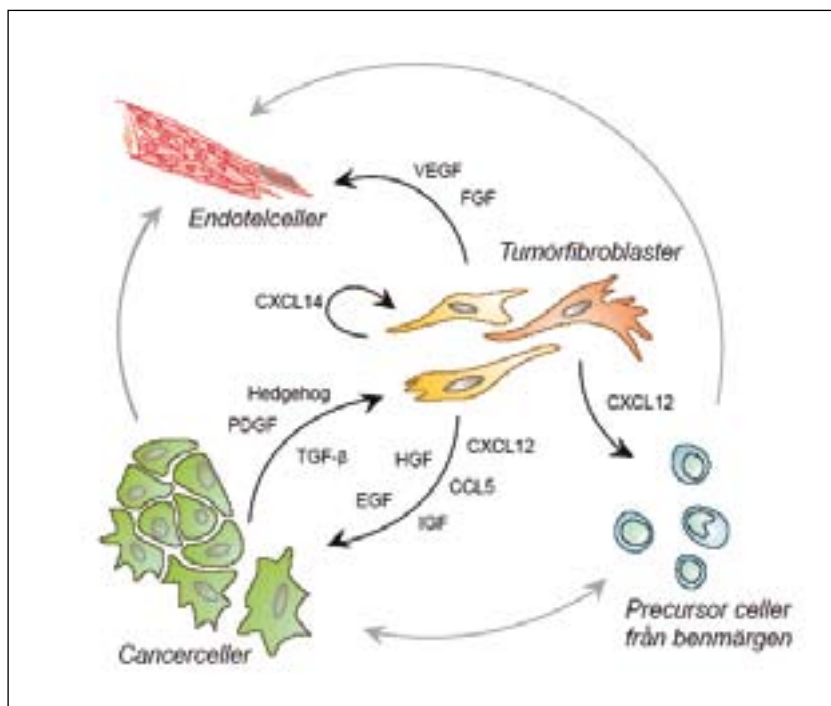
EFFEKTER PÅ KÄRLVÄXT

Tumörkärilväxt drivs av ett antal tillväxtfaktorer, proteiner som stimulerar endotelceller, till exempel VEGF-A, bFGF och medlemmar av angiopoietinfamiljen. Tidigare analyser av experimentella tumörer har visat att en stor del av produktionen av dessa faktorer sker i tumörfibroblaster. Nyare studier har också föreslagit att tumörfibroblaster kan stimulera tumörkärilväxt genom att producera proteiner som rekryterar kärlbildande celler från benmärgen.

I ett arbete från Robert A Weinbergs grupp, Cambridge, USA, jämfördes den tumörstimulerande effekten av fibroblaster från normal bröstvävnad och från bröstcancer³. Försöken genomfördes genom att man implanterade tumörceller tillsammans med de olika fibroblasttyperna i möss och därefter följde tumörväxten. Rekryteringen av kärlproducerande celler från benmärgen till tumören kunde följas eftersom mössen transplanterats med genetiskt märkta benmärgsceller.



Figur 1. Epiteliale tumörer består av maligna celler och tumörstroma. Histopatologiska bilder från två fall av lungcancer som tydligt visar att tumörer består av maligna epiteliella celler som växer tillsammans med ett tumörstroma med kärl och fibroblaster.



Figur 2. Tumörfibroblaster har en central roll i det parakrina samspelet mellan olika celltyper i solida tumörer. Figuren illustrerar schematiskt några av de interaktioner mellan olika celltyper som tillsammans driver tumörväxt.

Försöken visade att närvaro av tumörfibroblaster ledde till snabbare tumörväxt som också var kopplad till ökad inkrytering av kärlbildande celler från benmärgen. Vidare studier kunde identifiera ett fibroblastproducerat protein, SDF-1/CXCL12, som en nyckelkomponent i denna process.

Blockering av detta protein, eller dess receptor CXCR4 som bland annat uttrycks på cellytan av kärlbildande benmärgsceller, föreslogs följaktligen som en ny potentiell antiangiogen behandlingsstrategi.

Nyligen har vi själva också visat att en annan besläktad fibroblastproducerad faktor, CXCL14, också kan stimulera tumörväxt och kärlbildning i en djurmodell av prostatacancer⁴. Den kliniska relevansen av dessa fynds stöds av observationen att tumörfibroblaster i human prostatacancer ofta producerar CXCL14.

FIBROBLASTER OCH METASTASERING

Tumörcellers förmåga till metastasering bestäms sannolikt i hög grad av mutationer i de maligna cellerna. Det är dock sannolikt att också tumörstromats egenskaper kan påverka metastaseringsprocessen. Detta kan till exempel ske genom produktion av proteaser som under-

lättar invasion genom nedbrytning av extracellulära matrixproteiner.

En annan typ av pro-metastatiska effekter av tumörfibroblaster presenterades nyligen i ett arbete av Antoine E Karnoub, Cambridge, USA⁵. I denna studie använ-

des samodling av tumörceller och mesenkymala stamceller, som i detta fall användes som modell för tumörfibroblaster. Samodlingen ledde till en stimulering av de mesenkymala cellerna så att de ökade produktionen av en faktor, CCL5/Rantes, som i sin tur verkade på de maligna cellerna och ökade deras invasiva och metastatiska förmåga. Modellen underbyggdes också med djurförsök som visade att blockering av CCL5/Rantes minskade metastasbildning i djurmodeller.

Sammantaget användes fynden för att hävda den mer generella idéen att tumörfibroblaster, eller andra celler i tumörstromat, kan påverka den metastaserande förmågan hos maligna celler genom parakrina effekter.

FIBROBLASTER OCH DROGKÄNSLIGHET

Två uppenbara huvudkomponenter som bestämmer effekten av cancerläkemedel är tumörcellens känslighet för läkemedlet och mängden läkemedel som tumörcellerna exponeras för. Tumörfibroblaster kan sannolikt påverka båda dessa faktorer.

Försök har nu publicerats som tydligt visar att parakrina signaler från fibroblaster kan påverka tumörcellers känslighet för cytostatisk eller cytotoxisk effekt av läkemedel. Ett exempel är en ny bröstcancerstudie, där bland annat Jonas Bergh från Karolinska institutet medverkade, som visade samband mellan cytostatikakänslighet och en genexpressionsSignatur som avspeglade tumörstromats egenskaper⁶.

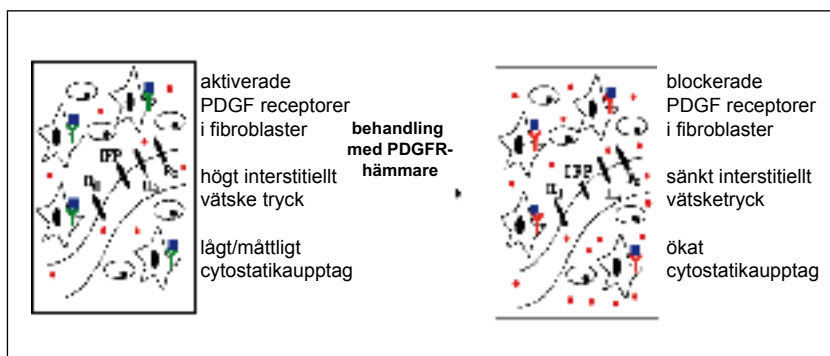
Exempel på att tumörfibroblaster kan påverka mängden läkemedel som tumörceller exponeras för kommer från studier i vår egen grupp. En serie studier genomförda av Kristian Pietras, Stockholm, i samarbete med Carl-Henrik Heldin, Uppsala, och Kristofer Rubin,

”De tumörbiologiska studierna runt tumörfibroblaster har nu nått en mognad som gör det rimligt att hoppas på kliniska konsekvenser inom de närmaste åren.”

Stockholm, visade att blockering av PDGF-receptorsignalering i tumörfibroblaster ökade tumörupptag av cytostatika och tumörriktade antikroppar^{7,8,9} (figur 3). Mekanismerna bakom detta är ännu ofullständigt utredda, men innefattar sannolikt en minskning av det interstitiella vätsketrycket i tumören.

En klinisk studie, samordnad av Per Sandström, som prövar dessa fynd planeras för närvarande vid Radiumhemmet.

10



Figur 3. Behandling med PDGFR-hämmare som potentiell strategi att öka tumörupptag och effekt av cytostatika. Högt vätske tryck (IFP) i tumörer motverkar transport av cytostatika (röda prickar) från kärl till tumörceller (ovala celler). Studier i djurmodeller har visat att blockering av PDGF-receptorer i tumörfibroblaster (stjärnformade celler) leder till ett sänkt interstitiellt vätske tryck, ökat upptag av cytostatika och bättre antitumoral effekt.

PROGNOSTISK EXPRESSIONSPROFIL

Analyser av genexpressionsmönster med hjälp av microarray-teknik är numera en väletablerad teknik för att identifiera tumörundergrupper med distinkta biologiska egenskaper. Dessa analyser genomförs traditionellt med hjälp av RNA som isolerats från hel tumörvävnad. Resultaten avspeglar därför det samlade genuttrycket i tumörens olika celltyper.

I ett pionjärbete undersökte nyligen Greg Finak, Québec, Kanada, och medarbetare om det var möjligt att identifiera prognostiska genexpressionsprofiler genom att enbart analysera genuttrycksmönstret i tumörfibroblaster¹⁰. Studien visade att denna strategi framgångsrikt kunde identifiera en genexpressionprofil baserad på 26 gener, som kunde separera bröstcancerpatienter i grupper med signifikant skillnad i överlevnad.

Dessa fynd utgör ett kraftfullt argument, hämtat från kliniskt material, för att det kliniska förloppet hos olika tumörer delvis orsakas av tumörfibroblasternas egenskaper.

Ett flertal studier har också publicerats de senaste åren som använt immunhistokemiteknik för att visa prognostisk signifikans av proteiner som uttrycks i tumörfibroblaster. Inom detta område har vi också själva, i en studie genomförd av Janna Paulsson, Stockholm, till-

sammans med bland annat Karin Jirstrom, Lund, och Jonas Bergh, Stockholm, funnit korrelationer mellan överlevnad och PDGF-receptorstatus i tumörfibroblaster i bröstcancer.

FIBROBLASTRIKTADE TERAPIER

De tumörbiologiska studierna runt tumörfibroblaster har nu nått en mognad som gör det rimligt att hoppas på kliniska konsekvenser inom de närmaste åren. Två huvudlinjer kan anas; för det första strategier riktade direkt mot inrekytering och expansion av tumörfibroblaster och, för det andra, blockering av tumörstimulerande proteiner som produceras av fibroblaster.

Angående den första strategin kan noteras att ett flertal studier redan publicerats där man erhållit antitumorala effekter i djurmodeller genom att blockera PDGF, som är en viktig tillväxtfaktor för tumörfibroblaster⁽¹¹⁾. Helt nyligen redovisades också att de tumörhämmande effekterna av de nya hedgehog-inhibitorerna helt eller delvis orsakas av blockering av tumörfibroblaster⁽¹²⁾.

Sålunda kan denna introduktion till tumörfibroblaster avslutas med förhoppningen att få återkomma till detta ämne, om några år, med en artikel där tyngdpunkten flyttats från tumörbiologi till tidiga kliniska studier.

Referenser

1. Kalluri R, Zeisberg M (2006) Fibroblasts in cancer. *Nat. Rev. Cancer* 6: 392-401.
2. Östman A, Augsten M (2009) Cancer-associated fibroblasts and tumor growth - bystanders turning into key players. *Curr. Opin. Genet. Dev.* in press.
3. Orimo A, et al. (2005) Stromal fibroblasts present in invasive human breast carcinomas promote tumor growth and angiogenesis through elevated SDF-1/CXCL12 secretion. *Cell* 121: 335-348.
4. Augsten M, et al. (2009) CXCL14 is an autocrine growth factor for fibroblasts and acts as a multi-modal stimulator of prostate tumor growth. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* in press.
5. Karnoub AE, et al. (2007) Mesenchymal stem cells within tumour stroma promote breast cancer metastasis. *Nature* 449: 557-563.
6. Farmer P, et al. (2009) A stroma-related gene signature predicts resistance to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Nat. Med.* 15: 68-74.
7. Pietras K, et al. (2001) Inhibition of platelet-derived growth factor receptors reduces interstitial hypertension and increases transcapillary transport in tumors. *Cancer Res.* 61: 2929-2934.
8. Pietras K, et al. (2002) Inhibition of PDGF receptor signaling in tumor stroma enhances antitumor effect of chemotherapy. *Cancer Res.* 62: 5476-5484.
9. Baranowska-Kortylewicz J, et al. (2005) Effect of platelet-derived growth factor receptor-beta inhibition with STI571 on radioimmunotherapy. *Cancer Res.* 65: 7824-7831.
10. Finak G, et al. (2008) Stromal gene expression predicts clinical outcome in breast cancer. *Nat. Med.* 14: 518-527.
11. Pietras K, Pahler J, Bergers G, Hanahan D (2008) Functions of paracrine PDGF signaling in the proangiogenic tumor stroma revealed by pharmacological targeting. *PLoS Med.* 5: e19.
12. Yach RL, et al. (2008) A paracrine requirement for hedgehog signalling in cancer. *Nature* 455: 406-410.

ARNE ÖSTMAN, CANCER CENTRUM KAROLINSKA, INSTITUTIONEN FÖR ONKOLOGI-PATOLOGI, KAROLINSKA INSTITUTET, ARNE.OSTMAN@CCK.KI.SE



MARTIN AUGSTEN, CANCER CENTRUM KAROLINSKA, INSTITUTIONEN FÖR ONKOLOGI-PATOLOGI, KAROLINSKA INSTITUTET, MARTIN.AUGSTEN@CCK.KI.SE



11



MAGNETRESONANSTOMOGRAFI inom onkologi

Magnetresonanstomografi (MRT) är potentiellt mycket användbar för onkologi. En stor del av den onkologiskt inriktade utvecklingen inom MRT fokuserar mot olika funktionella tekniker som gör det möjligt att studera mikroskopiska förändringar, metabola processer och neo-angiogenes i tumörer. Med ökad användning av MRT tillsammans med övrig bilddiagnostik ökar också betydelsen av nära samarbete mellan diagnostiska och terapeutiska discipliner. Överläkare **Lennart Blomqvist** på röntgenkliniken, Karolinska universitetssjukhuset i Solna, delar med sig av sina erfarenheter från sin klinik och från en studieresa till Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

Magnetresonanstomografi (MRT) är en teknik som använder magnetfält och radiovågor för att avbilda kroppen. Utvecklingen sedan den första bilden i början på 1970-talet har varit enorm. I dag finns magnetkameror på de flesta större sjukhus.

Det finns tre riktigt stora fördelar med MRT. Den första är att metoden inte kräver någon form av joniserande strålning. Den andra är att olika mjukvävnader i kroppen kan avbildas och skiljas från varandra (kontrastupplösning) tydligare än med andra metoder. Den tredje är att metoden har egenskaper som ger möjlighet att studera olika funktionella processer i kroppen med hög geometrisk upplösning.

MRT erbjuder fyra stora utmaningar.

Den första är att det finns ett närmast oändligt antal möjliga sätt att generera bilder på och att bildkvaliteten i hög grad är användarberoende och i viss mån även patientberoende. Även om moderna kameror har ett alltmer användarvänligt gränssnitt, ökar antalet optioner som kan tillämpas vid bildtagning. Även med mångårig erfarenhet av metoden kan det vara lätt att känna sig som en nybörjare.

En andra utmaning med MRT är kvantifiering. Den signal som avbildas och som bestämmer hur ljus eller mörk en vävnad blir i en viss punkt i bilden

vid ett visst tillfälle är relativ. Det gör att alla kvantitativa mätningar av olika slag med MRT kräver kunskap om förutsättningar och om de kalibreringar som krävs för att mätresultat skall vara pålitliga eller ens användbara.

Den tredje utmaningen är den multidisciplinära kunskapsorganisationen kring MRT. För att metoden skall fungera optimalt och utvecklas krävs ett samarbete mellan MR-utbildade röntgenläkare, röntgensjuksköterskor, sjukhusfysiker och, om spektroskopi används, även kunskaper i biokemi. Förutom ett metodinriktat multidisciplinärt samarbete måste de som arbetar med MRT inom onkologi arbeta aktivt interdisciplinärt med den onkologiska vårdkedjan.

Ingående kunskap krävs om olika kliniska frågeställningar och terapival som påverkar hur en magnetkameraundersökning skall inriktas för att metoden skall utnyttjas optimalt för patienten. Det interdisciplinära samarbetet bör också vara intimt nära patologin. Studier av vävnadsprover och vävnadssnitt som referens är viktiga för återkoppling och förståelse av informationen i bilddiagnostik. Maskinerna kräver också service och den snabba teknikutvecklingen fordrar ett bra samarbete med företag som tillverkar och levererar magnetkameror.

Den fjärde och ur säkerhetssynpunkt viktigaste utmaningen är det isolerade rum där magnetkameran står. I rummet finns ett starkt magnetfält som tilltar kraftigt i styrka ju närmare magnetkameran man kommer. Det viktigaste för alla som arbetar med och som kommer i kontakt med MRT är att se till att inga metaller med magnetiska egenskaper kommer in i rummet där magnetkameran står och att ingen människa kommer in i rummet med sådant föremål i eller på kroppen. För det här ändamålet har varje magnetkameraenhet tydligt definierade rutiner.

”Magnetresonanstomografi är en potentiellt mycket användbar avbildande metod inom onkologi.”

MRT AVBILDAR PROTONTÄTHETEN

Det vi avbildar med MRT är protoner ($1H^+$). Kroppen består till 63 procent av protoner, primärt i vatten. MRT är en teknik som använder radiovågor och en egenskap hos protonerna som kallas magnetisk resonans. Fenomenet magnetisk resonans gör att om protonerna placeras i ett starkt homogent magnetfält kommer de att absorbera energi vid en viss frekvens. När sedan radiovågen stängs av kommer protonerna att vilja återgå till sin ursprungliga energinivå. När energin relaxerar bildas värme och en radiovåg.

Radiovågen kan detekteras med en radioantenn och ger upphov till en mätbar elektrisk signal. Energins relaxationsprocess kan delas upp i två skilda processer, spin-lattice-relaxation ($T1$) och spin-spin-relaxation ($T2$). $T1$ -relaxationen bestäms av tiden det tar för protonerna att återgå till sitt naturliga energitillstånd, medan $T2$ -relaxation definierar hur snabbt närliggande protoner byter energitillstånd med varandra.

Olika vävnad har olika protontäthet, $T1$ - och $T2$ -relaxation, vilket utnyttjas i MRT för att generera kontrastskillnader mellan vävnader. De två dominerande vävnader som vanligen avbildas är vatten och/eller fett. Man kallar bilder som framhäver skillnader i $T2$ -relaxation $T2$ -viktade (signal från vatten dominerar

bilden) och bilder som framhäver $T1$ -relaxation $T1$ -viktade (signal från fett dominerar bilden) (bild 1). För att generera en bild måste radiofrekvent energi tillföras (pulsas) och avlyssnas i en lång serie av repetitioner. Detta kallas för pulssekvens. Utformningen av pulssekvensen och dess längd styr kontrasten.

MRT INOM ONKOLOGI

Magnetresonanstomografi är en potentiellt mycket användbar avbildande metod inom onkologi. I dag dominerar dator-tomografi (DT) för behandlingsuppföljning av solida tumörer. Skälet är att DT

fortfarande är mer tillgängligt, att även datortomografi under senare år utvecklats kraftigt till den snabbaste och mest reproducerbara metoden för att kunna åstadkomma skiktbilder av kroppen.

Dessutom är DT ett viktigt hjälpmedel för precis anatomisk lokalisering av fynd vid positronemissionstomografi (PET), som i dag installeras i form av kombinerade PET/DT-utrustningar. DT används även för tredimensionell stråldosplanering. När det gäller avbildning av tumörer är kontrastupplösningen hos MRT en fördel. MRT kan avbilda gränsskikt mellan normal anatomi och sjukliga förändringar med hög kontrastupplösning.

En stor andel av MR-undersökningar som utförs inom onkologin rör bedömning av kotpelare och spinalkanal hos patienter med skelettmetastaser. Normal benmärg i kotpelaren innehåller både vatten (röd benmärg) och fett (gul benmärg). Metastaser innehåller inte fett och förändrar signalen i benmärgen redan innan skelettet angripits (bild 1). Vid skelettscintigrafi är osteoblastaktivitet, som en följd av att skelettet angripits, en förutsättning för att metastaser skall synas.

MRT används alltmer för bedömning av primära tumörer och metastaser av många olika ursprung. Genom att metoden använts under många år finns i

MR-BILDER AV KOTPELAREN

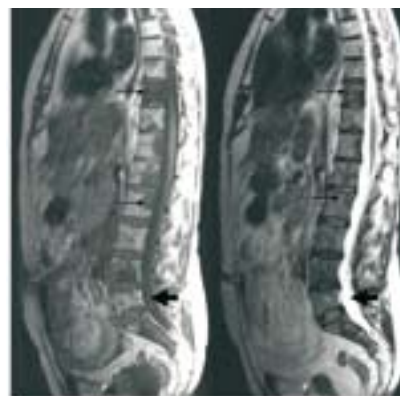


Bild 1. Sagittal $T1$ - (vänster) och $T2$ -viktad (höger) bildskiva genom mitten av kotpelaren av en patient med benmärgsmetastaser. I den $T1$ -viktade bilden är fett det som övervägande bidrar till det ljusa i bilden medan det huvudsakligen är vatten som bidrar till det ljusa i den $T2$ -viktade bilden. Vätska (till exempel cerebrospinalvätska, bred pil) är mörk i $T1$ - och ljus i $T2$ -viktad bild. Notera att metastaserna (smal pil) avgränsas tydligare på $T1$ - jämfört med $T2$ -viktade bilden genom att de är mer vatteninnehållande än den omgivande delvis fettinnehållande benmärgen.

dag stor kunskap om vid vilka tumörformer och tumörlokaler som MRT är värdefullt. Det gäller för tumörer i hjärnan, i muskuloskeletala systemet eller i buk- och bäckenorgan. Indikationer för när MRT används är inte helt lika för alla sjukhus och beror på lokal tillgänglighet, intresse och kompetens inom olika bildgivande metoder.

KONTRASTMEDEL INOM MRT

En stor skillnad mellan kontrastmedel inom MRT och röntgen är att vid röntgen dämpas röntgenstrålning av kontrastmedlet (direkt effekt) medan vid MRT sker en växelverkan mellan protoner och kontrastmedlet (indirekt effekt) som orsakar förändring i bilden genom förkortning av $T1$ - och $T2$ -relaxationstiden.

De vanligast använda kommersiellt tillgängliga MR-kontrastmedlen är uppbyggda i ett chelat tillsammans med gadoliniumjonen¹. Chelater är till för att eliminera Gd-jonens toxicitet. Kontrastmedel vid MRT ges inte vid gravt nedsatt njurfunktion (eGFR mindre än 30 ml/min). Det finns en nyligen uppmärksamman ovanlig – allvarlig och potentiellt dödlig – sjukdom, nefrogen systemisk fibros (NSF). Denna sjukdom har setts efter injektion av gadoliniumbase-

rade kontrastmedel hos en del patienter med gravt nedsatt njurfunktion². Orsakerna till sjukdomen och sambandet med gadoliniumkontrastmedel är ännu inte klarlagt i detalj.

UTVECKLINGSFÄLT INOM ONKOLOGI

En stor del av den onkologiskt inriktade utvecklingen inom MRT fokuseras mot olika funktionella tekniker som gör det möjligt att studera mikroskopiska förändringar, metabola processer och neo-angiogenes i tumörer. Även om dessa tekniker är möjliga att genomföra med moderna magnetkameror erbjuder de inga enkla trycka-på-knappen-möjligheter utan kräver omfattande kunskap, intrimning, kalibrering och testning.

Trots kommersiella mjukvaror använder sjukhus ofta egna eller andra forskargrupper framtagna algoritmer och programvaror både för efterbehandling av bilddata och för beräkning. Flertalet av de funktionella teknikerna kännetecknas också av lågt signal-till-brusförhållande, känslighet för rörelser och täthetskillnader i vävnader samt känslighet för inhomogenitet i magnetfältet. Detta minskar reproducerbarheten för de olika funktionella teknikerna.

Funktionell diagnostik med MRT inom onkologi kan inte och skall inte användas i stället för konventionell bildtagning med T1- och T2-viktade bilder. Ofta är det i stället viktigare att optimera dessa för att sedan tolka dem tillsammans med funktionella tekniker.

En av de funktionella teknikerna är dynamiskt kontrastförstärkt MRT (dynamic contrast enhanced MRI, DCE-MRI). Principen för DCE-MRI är att ett definierat område av kroppen skannas med hög repetitionsfrekvens under och efter det att ett MR-kontrastmedel injiceras intravenöst.

När ett vanligt lågmolekylärt Gd-baserat MR-kontrastmedel injiceras i blodbanen kommer 50 procent av kontrastmedlet att passera ut i extracellulärvävnad vid första passagen av kontrastmedlet. Vid avbildning av tumörrelaterad kärlnybildning (neo-angiogenes) kommer kontrastmedlet att snabbare passera in i tumörkärl på grund av lågt motstånd ("wash in") och snabbare läcka ut i extracellulärvävnaden ("wash out") på grund av tumörkärlens större genomsläpplighet mellan endotelceller.

Flera olika modeller för att utvärdera DCE-MRI är möjliga. Det enklaste sättet är ren visuell bedömning av bildserier/filmklipp för dynamiska bildserier, vilket ger en stor överblick över grova skillnader mellan olika vävnader. Ett lite mer detaljerat (semikvantitativt) sätt är att i bilden definiera ett område av intresse (region of interest, ROI) som följer alla bilder i en tidserie varpå en kurva som visar signalintensiteten i området över tiden kan ritas. Utifrån en sådan kurva kan kontrastmedelskinetiska parametrar beräknas^{3,4}.

För att kvantitativt kunna jämföra data mellan olika individer i en studie och mellan samma individ vid flera tillfällen krävs stora krav på hur DCE-MRI genomförs. Det innebär i praktiken att man försöker mäta koncentrationen av kontrastmedel i vävnaden över tiden. För det ändamålet finns ett flertal tillvägagångssätt.

Kvantifiering kräver att man tillämpar en matematisk modell som tar hänsyn till kontrastmedlets kinetik/passage genom olika typer av vävnader (kompartiment), som blod, extracellulärvävnad och målorgan. Trots att mycket är publicerat under de senaste två decennierna avseende kinetiska modeller saknas fortfarande allmänt konsensus om vilken metod som ska användas. En modell beskriven av Paul Tofts (Tofts modell) är en av de vanligen mest använda³.

Efterbearbetning av bilder från funktionella tekniker är alltmer vanligt, särskilt i kommersiellt tillgängliga pro-

gramvaror. I en så kallad parametrisk bild fusioneras en anatomisk MR-bild med en färgkodad karta som visar en funktionell parameter. Liksom vid PET/DT underlättar den fusionerade bilden bedömning av anatomisk utbredning av funktion (bild 2 och 3)

Det finns även tekniker där perfusion kan studeras med MRT utan kontrastmedel. En teknik som kallas "arterial spin labeling" (ASL) utnyttjar radiofrekventa pulser för att "märka" blod som flödar in i ett visst område. När det "märkta" blodet utbyts mot annan vätska i vävnad som studeras sker en liten förändring av "märkningen" som kan kvantifieras.

Ett annat sätt att utan kontrastmedel studera perfusion är "blood oxygen level dependant imaging" (BOLD), som utnyttjar att hemoglobin och deoxyhemoglobin har olika magnetiska egenskaper. Närvaron av deoxyhemoglobin orsakar förändringar av det lokala magnetfältet i vävnaden och det är skillnaden gentemot hemoglobinet magnetfält som studeras.

EXEMPEL PÅ PARAMETRISKA MR-BILDER HOS PATIENT MED GALLGÄNGSTUMÖR I LEVERN

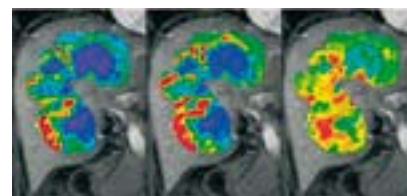


Bild 3. T1-viktade MR-bilder i frontalplanet (i gråskala) av levern. Den funktionella informationen i olika delar av tumören efter injektion av ett gadoliniumkontrastmedel är kvantitativt färgkodad och överlagrad på den anatomiska bilden. Bilden till vänster visar K_{trans} som är en konstant som beskriver passage av kontrastmedel mellan blodkärlen och extracellulärrummet. Bilden i mitten visar hastigheten i passage av kontrastmedel mellan blodkärlen i tumören och extracellulärrummet (K_{ep}). Bilden till höger visar fraktionen av vaskulärt utrymme i tumören. Notera att olika delar av tumören beter sig olika. Denna teknik kan användas för att följa upp resultat av behandling mer detaljerat än om bara storleken på tumören används som mått på behandlingsrespons.

Källa: David Gultekin och Lawrence H. Schwartz, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center New York.

EXEMPEL PÅ PARAMETRISKA MR-BILDER

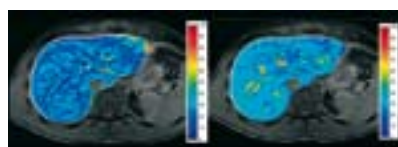


Bild 2. T1-viktade MR-bilder (i gråskala). Den funktionella informationen om levercellsfunktion (vänster) och inflödesrelaterat blodflöde (höger) efter injektion av ett hepatocyt-specifikt gadoliniumkontrastmedel (Gd-EOB-DTPA) i olika delar av levern är kvantitativt färgkodad och överlagrad på den anatomiska bilden.

Källa: Leverforskningsgruppen Karolinska universitetssjukhuset-Danderyds sjukhus AB E Jonas, H Nilsson, L Douglas, A Nordell, L Blomqvist.

BOLD har använts som ett sätt att studera neo-angiogenes. Både ASL och BOLD har huvudsakligen använts för tillämpningar inom hjärnan på grund av lågt signal-till-brusförhållande och känslighet för störningar i magnetfältet och rörelser.

DIFFUSIONSVIKTAD MRT

Ett sätt att upptäcka patologiska processer i kroppen är så kallad diffusionsviktad MRT (diffusion-weighted MRI, DWI)^{5,6}. Sjukliga förändringar tenderar att påverka den strukturella organisationen, vilket medför förändringar av cellmembran eller celltäthet. Detta kan bero på fibros, inflammation eller cancer vilket påverkar rörelser av vattenprotoner i olika vävnader.

Diffusionstekniken bygger på att vattenprotoner roterar kring sin egen axel och har ett så kallat spin och att positionen vid en viss tidpunkt i detta spin kan "märkas" genom att förändra magnetfältet lite vid sidan av resonansfrekvensen. Metoden fick först sin kliniska tillämpning vid hjärninfarkt där den i dag kliniskt används som en känslig metod att upptäcka cerebral ischemi. I och med att tekniken utvecklats har metoden kommit att användas alltmer även utanför centrala nervsystemet.

På 90-talet började diffusionstekniken beskrivas för användning i samband med cancer, dels vid undersökning av kotmetastaser, sarkom och även vid lever- och brösttumörer⁷.

År 2004 beskrev Takahara och medarbetare en teknik att med MRT göra diffusionsviktade bilder av hela kroppen där flera tunna snitt sammanlagda till volymer kunde åstadkomma tredimensionella bilder där nedsatt diffusion som indikation på celltäthet framhövdes⁸. Tekniken har benämnts DWIBS (diffusion weighted imaging with background suppression). De första erfarenheterna på totalt elva patienter med malignt lymfom, recidiverande rektalcancer, bröstcancer, esofagus cancer och ovarialcancer, varav helkroppundersökning på tre patienter med lymfom, visade att både primära tumörer och metastaser kunde visualiseras.

Sedan dess har helkroppstekniken spridits och prövas nu på många håll och visar preliminärt mycket lovande resultat, även jämfört med PET/DT (bild 4).

HELKROPPSUNDERSÖKNING MED DIFFUSIONSVIKTAD MRT

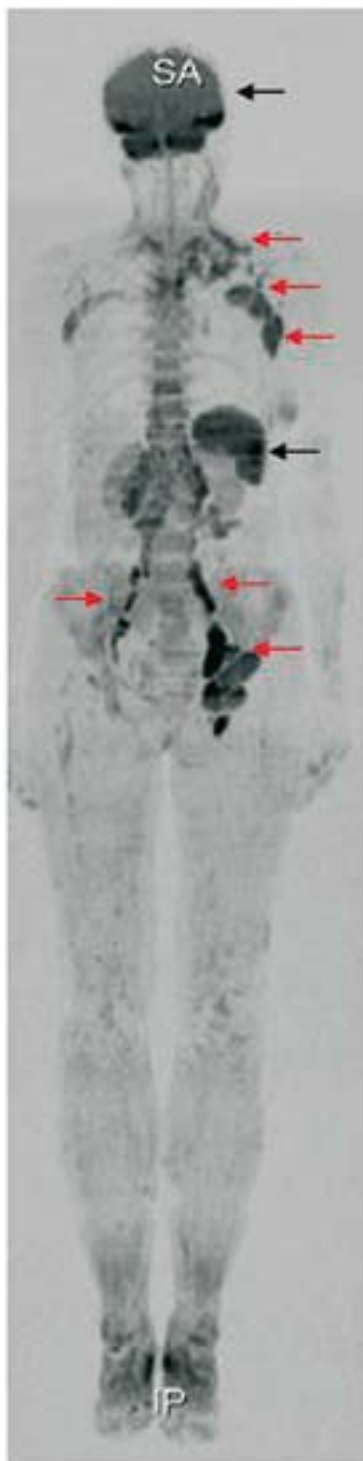


Bild 4. Tredimensionell MIP-bild (maximum intensity projection) hos patient med lågmalign lymfom. Gråskalan är reverserad och mörka partier representerar områden med nedsatt diffusion. Utöver lymfadenopati (röda pilar) framträder även en del normala strukturer såsom hjärnan och mjälten (svarta pilar) på grund av likhet i diffusion med denna teknik.

Källa: Professor Håkan Ahlström, röntgenavdelningen, Akademiska sjukhuset, Uppsala.

Sammanfattningsvis är diffusionsviktad MRT en mycket lovande icke-invasiv teknik med vars hjälp celltäthet i tumörer, liksom förändringar relaterade till skador på cellmembran i tumörer, kan bedömas. Tekniken möjliggör potentiellt bedömning av respons på såväl kemo- som radioterapi och visar lovande resultat även för tumördetektion och karakterisering.

Det som gör diffusionstekniken särskilt intressant är att den visar funktionella egenskaper hos tumörer som inte avbildas med traditionella tekniker och att inga läkemedel/kontrastmedel injiceras. Utvecklingen av diffusionstekniken fortsätter och den innehåller många delkomponenter som inte faller inom ramen för denna artikel.

MAGNETRESONANSSPEKTROSKOPI

Magnetresonansspektroskopi (MRS) är en metod för att studera halten av olika metaboliter i definierade områden i kroppen. Vid cancer kan förändring av dessa metaboliter studeras även om den kliniskt tillämpade utvecklingen under många år nått längre när det gäller avbildning med MRT än med spektroskopi. Ett visst kliniskt genombrott har skett i och med att den metaboliska informationen överlagras på den anatomiska MR-bilden vilket brukar kallas magnetic resonance spectroscopy imaging (MRSI). Vid cancer är kolin en viktig metabolit/markör för celledelning och kreatin för cellulärt energiinnehåll. Tre stora onkologiska områden där tekniken har studerats är vid undersökning av tumörer i hjärna, bröst och vid prostata⁹.

Vid gliom har enskilda studier visat att man kan skilja låg- och högmaligna tumörer med MRS.

Man har också kunnat visa att metoden kan vara till hjälp för att identifiera viabel tumörvävnad, vilket är av värde inför biopsi. Vid brösttumörer är kontrastförstärkt MRT en känsligare metod för att upptäcka multifokal malignitet i bröstet och för att utvärdera respons på neoadjuvant behandling än mammografi och ultraljud även om kontrastförstärkt ultraljud ännu inte är helt studerat i detta avseende. Med MRSI av bröst har man i enskilda studier kunnat visa förändringar i totalt kolin efter neoadjuvant kemoterapi.

Vid prostatacancer har man med

MRS och MRSI förutom kreatin och kolin även använt citrat och i flera studier kunnat visa att man med en kombination av MRT och MRSI kan få tilläggsinformation om var i körteln cancer finns jämfört med vid konventionell avbildning med MRT. Det verkar också som att prostatacancers aggressivitet (enligt Gleason) korrelerar med ratio kolin+kreatin/citrat vid MRS. Från flera enskilda mindre studier finns det i dag en hel del som tyder på att MRS(I) har värde för diagnostik vid prostatacancerbehandling även om storskaliga multicenterstudier fortfarande krävs för att styrka resultaten¹⁰.

En generell utmaning med spektroskopi är att kunna påvisa de låga halter av olika metaboliter som finns i kroppen. På grund av känslighet för rörelser och inhomogenitet i magnetfältet är metoden också svårare att tillämpa i bukorgan och i thorax. Vid in vivo MR-spektroskopi ställs det multidisciplinära samarbetet kring tekniken på sitt verkliga prov. Trots det är kombinationen av MRT och MRSI ett framtida intressant och lovande instrument för att studera tumörer.

”När röntgen, diagnostisk radiologi eller bild- och funktionsmedicin i allt högre utsträckning används inom onkologi ökar betydelsen av nära samarbete mellan diagnostiska och terapeutiska discipliner.

HELKROPPSAVBILDNING MED MRT

Magnetkameraundersökning innebär vanligen att ett område på maximalt cirka 50 cm i diameter av kroppen undersöks. Det beror på att det krävs ett mycket homogent magnetfält för att avbilda kroppen och att kamerornas konstruktion anpassats till detta. Det innebär i allmänhet att en lång trång tunnel kan ge homogent magnetfält inom ett längre område än en kort och bred tunnel.

På senare år har nya magnetkameror anpassats för att kunna göra bordsflyttningar i samband med undersökningen utan att man behöver avbryta

undersökningen och flytta patienten. Till att börja med användes denna teknik för att göra MR-angiografi av stora kärlområden i kroppen. Sedermera har man även börjat använda bordsflyttningstekniken för att få andra bilder av stora delar av kroppen under en och samma undersökning. Det som undersöks kan vara allt från hela bålen till hela kroppen¹¹.

Även om dessa bilder går att göra i valfria plan och med olika vävnadskontrast är de inte jämförbara med magnetkameraundersökningar av dedicerade enskilda kroppsområden. En tillverkare av magnetkameror har även anpassat utrustningen för möjlighet till kombinerad helkroppsavbildning med avbildning av enskilda målorgan.

FÄLTSTYRKA – 1,5 T VERSUS 3 T

De flesta magnetkameror på större sjukhus i dag har fältstyrkan 1,5 T (Tesla) vilket sedan många år etablerats som standard. Under de senaste åren har det blivit allt vanligare med utrustningar med fältstyrka 3 T, särskilt på stora universitetssjukhus som redan har magnetkamera med 1,5 T fältstyrka.

Nackdelar med 3 T jämfört med 1,5 T är ökat antal artefakter på grund av fältstyrkan och ökad deposition av radiofrekvent energi i patienten som kräver ytterligare kunskap av användaren för att kunna tillämpas på ett för patienten och undersökningen optimalt sätt vid 3 jämfört med 1,5 T.

FRÅN EN TILL FEM MAGNETKAMEROR

När jag 1987 började som underläkare på Karolinska sjukhuset fanns en magnetkamera på den neuroradiologiska avdelningen. Då användes kameran huvudsakligen för att avbilda hjärna, ryggmärg och kotpelare.

I skrivande stund finns på Karolinska universitetssjukhuset i Solna fem 1,5T magnetkameror. En av dessa magnetkameror är placerad på röntgenkliniken på Centrala röntgen där jag tjänstgör. På magnetkameran på Centrala röntgen genomförs årligen 2 000–2 500 undersökningar, varav en stor andel är cancerpatienter. Behovet av MR-undersökningar för cancerpatienter är mycket större.

Tillsammans med ökade maskinella resurser, fortsatt utbildning och ett växande multidisciplinärt samarbete kan den stora kunskap om MRT som finns bland många medarbetare leda till ett växande translationellt forskningssamarbete.

Den forskning jag själv är engagerad i berör främst MRT av lever, gastro-intestinalkanalen och gynekologiska tumörer. Jag arbetar även med bildbaserad utvärdering av cancerbehandling och utveckling av bildbaserade metoder för funktionell leverdiagnostik med forskningssamarbete regionalt, nationellt och internationellt.

Genom projektet Comprehensive Cancer Centre Karolinska och ett anslag från Oscar, Axel och Fanny Hirsch resestiftelse fick jag under oktober-november 2008 möjligheten att besöka Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) i New York. Till skillnad från Karolinska universitetssjukhuset är MSKCC ett sjukhus som är dedicerat att enbart ta emot cancerpatienter.

Sjukhuset ligger på övre östsidan av Manhattan och är världens största och näst äldsta cancersjukhus, grundat som New York Cancer Hospital 1884. (Royal Marsden Hospital i London grundades 1851). Sjukhusets nuvarande huvud-



Memorial Sloan Kettering Cancer Centers huvudbyggnad kom till mellan åren 1970 och 1973.

byggnad byggdes 1970–73. I dag finns på Manhattan förutom huvudbyggnaden sju andra enheter som erbjuder service inom cancer, dels klinisk genetisk cancerrådgivning, post-behandlingscenter, flera separata närmast fullt utrustade center för bilddiagnostik, bröstcancercentrum och screening för cancer i prostata- bröst-, cervix- och hud.

I MSKCC:s huvudbyggnad finns i dag fem magnetkameror, fyra på 1,5 T och en på 3 T. Planering för inskaffande av ytterligare en magnetkamera till strålbehandlingsavdelningen pågår. På strålbehandlingsavdelningen finns redan

både datortomograf och en kombinerad positronkamera/datortomograf (PET/DT). Inom ett år upprättas även på sjukhuset ett stort integrerat interventionscentrum med allt från endoskopiskt ultraljud, endoskopi, röntgengenomlysningssledd intervention tillsammans med två 3T magnetkameror förberedda för att kunna användas för viss interventionell verksamhet.

I en av magnetkamerorna kommer även en integrerad utrustning för radiofrekvent ablationsbehandling av tumörer att finnas, som möjliggör diagnostik, behandling och behandlingskontroll i sam-

ma omgång. Tanken med den interventionella enheten är att samla all kompetens som tillämpar interventionell diagnostik och terapi vid cancer. På sjukhuset finns även en stor avdelning för djurexperimentell forskning, där det finns ultraljud, röntgen, PET och MRT.

Vistelsen på MSKCC var mycket givande. Särskilt intressant var den höggradigt professionella miljön. Den yttrar sig på flera olika sätt, som i grundliga, välföberedda presentationer av patientfall av deltagare från alla discipliner vid multidisciplinära möten (kallade disease management teams, DMT).

Vid diskussion kring patientfall på dessa möten märks professionaliteten också genom att många av specialisterna är mycket pålästa. Undervisnings- och informationsutbudet är mycket stort med flera interna undervisningsronder för läkare under specialistutbildning och även föreläsningar öppna för allmänheten.

SAMMANFATTANDE REFLEKTIONER

När röntgen, diagnostisk radiologi eller bild- och funktionsmedicin i allt högre utsträckning används inom onkologi ökar betydelsen av nära samarbete mellan diagnostiska och terapeutiska discipliner. Vistelsen på MSKCC har styrkt mig ytterligare i denna uppfattning. Då utvecklingen av olika behandlingar är så snabb krävs ett kontinuerligt och nära multidisciplinärt och ökat subspecialiserat samarbete. Radiologiska fynd som för den erfarna radiologen kan tyckas betydelselösa eller tveksamma kan i takt med utvecklingen i ett multidisciplinärt samarbete visa sig vara viktiga för behandlingsplanering. Kunskap om betydelsen av att kunna visa specifika anatomiska strukturer påverkar även hur bilddiagnostik genomförs och hur diagnostiskt utvecklingsarbete fokuseras.

Magnetresonanstomografi är en avbildande metod med stor betydelse inom onkologi. Förutom avbildning av mjukdelar och avgränsning av solida tumörer på ett sätt som inte är möjligt med andra avbildande metoder har startskottet nu gått för ett stort antal tekniker som möjliggör in vivo-karakterisering och kvantifiering av cellulära och molekylära processer, det man kallar "molecular imaging".

TACK TILL

Katarina Boden, röntgenkliniken, och Anders Nordell, avdelningen för sjukhusfysik, Karolinska universitetssjukhuset, Solna för era värdefulla synpunkter på texten.

Referenser

1. Periodiska systemet Gd-jonen <http://www.dayah.com/periodic/>

2. Association of gadolinium based magnetic resonance imaging contrast agents and nephrogenic systemic fibrosis. Bhave G, Lewis JB, Chang SS. J Urol. 2008 Sep;180(3):830-5; discussion 835. Epub 2008 Jul 17. Review.

3. Leach MO, Brindle KM, Evelhoch JL, Griffiths JR, Horsman MR, Jackson A, Jayson G, Judson IR, Knopp MV, Maxwell RJ, McIntyre D, Padhani AR, Price P, Rathbone R, Rustin G, Tofts PS, Tozer GM, Vennart W, Waterton JC, Williams SR, Workman P. Assessment of antiangiogenic and antivascular therapeutics using MRI: recommendations for appropriate methodology for clinical trials. Br J Radiol. 2003;

4. Tofts PS, Brix G, Buckley DL, Evelhoch JL, Henderson E, Knopp MV, Larsson HB, Lee TY, Mayr NA, Parker GJ, Port RE, Taylor J, Weisskoff RM. Estimating kinetic parameters from dynamic contrast-enhanced T(1)-weighted MRI of a diffusible tracer: standardized quantities and symbols. J Magn Reson Imaging. 1999 Sep;10(3):223-32. Review.

5. Moseley ME, Kucharczyk J, Mintorovitch J, Cohen Y, Kurhanewicz J, Derugin N, Asgari H, Norman D. Diffusion-weighted MR imaging of acute stroke: correlation with T2-weighted and magnetic susceptibility-enhanced MR imaging in cats. Am J Neuroradiol. 1990;11:423/9.

6. Bammer R. Basic principles of diffusion-weighted imaging. Eur J Radiol. 2003 Mar;45(3):169-84. Review.

7. Koh DM, Takahara T, Imai Y, Collins DJ. Practical aspects of assessing tumors using clinical diffusion-weighted imaging in the body. Magn Reson Med Sci. 2007;6(4):211-24. Review.

8. Takahara T, Imai Y, Yamashita T, Yasuda S, Nasu S, Van Cauteren M. Diffusion weighted whole body imaging with background body signal suppression (DWIBS): technical improvement using free breathing, STIR and high resolution 3D display. Radiat Med. 2004 Jul-Aug;22(4):275-82.

9. Kwok L, Smith JK, Castillo M, Ewend MG, Collichio F, Morris DE, Bouldin TW, Cush S. Clinical role of proton magnetic resonance spectroscopy in oncology: brain, breast, and prostate cancer. Lancet Oncol. 2006 Oct;7(10):859-68. Review.

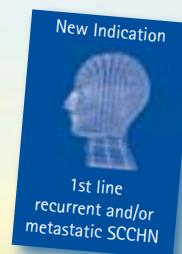
10. 1H magnetic resonance spectroscopy of prostate cancer: Biomarkers for tumor characterization. Zakian KL, Shukla-Dave A, Ackerstaff E, Hricak H, Koutcher JA. Cancer Biomark. 2008;4(4-5):263-76

11. Whole body MR imaging: applications in oncology. Johnston C, Brennan S, Ford S, Eustace S. Eur J Surg Oncol. 2006 Apr;32(3):239-46. Epub 2006 Jan 19. Review.

LENNART BLOMQVIST, ADJUNGERAD PROFESSOR, ÖVERLÄKARE, RÖNTGENKLINIKEN, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, SOLNA, LENNART.K.BLOMQVIST@KI.SE



ERBITUX®
CETUXIMAB
Blocks EGFR – opens new options



Prolonged survival for patients with recurrent and/or metastatic SCCN

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

Merck Serono Oncology | *Combination is key*

ERBITUX® (cetuximab) (L01XC06) Rx, EF är en monoklonal antikropp mot EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor). Produktresumé uppdaterad november 2008.

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

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

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

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

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

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



GOD KOMMUNIKATION förbättrar vårdens resultat

Intresset för kommunikationens och informationens betydelse för vårdens resultat har ökat de senaste åren. Det har i flera studier visat sig att patienter som är välinformerade och delaktiga i sin vård upplever bättre livskvalitet, och att deras hälsotillstånd förbättras i högre grad än hos dem som inte känner sig delaktiga. Man har också kunnat se att en välinformerad patient har ett snabbare läkningsförlopp efter en operation och även är sjukskriven i mindre omfattning. Det skriver sjukgymnasten **Lena Rahle Hasselbalch**, som i höstas kom ut med boken "Patientkommunikation i praktiken – information, dialog och delaktighet".

Många studier visar att en god kommunikation mellan vårdgivare och patient har betydelse för vårdens resultat. Man har kunnat påvisa en bättre följsamhet till vårdens råd när vårdgivaren fått förbättrade kunskaper i kommunikation¹ och när det skett en dialog mellan patient och vårdgivare².

Det finns kunskapsbrister inom området kommunikation hos många som arbetar i vården. Intresset för de här frågorna har dock ökat de senaste åren, och jag har vid mina föreläsningar om kom-

munikation i vården ofta fått frågan var man kan lära sig mer om hur man kan förbättra sin kommunikativa kompetens.

Detta gav incitamentet till Inger Larsson, kommunikationsforskare i Lund och Lars Palm, professor i planerad kommunikation vid Högskolan i Halmstad och mig själv, som arbetar med utvecklingsfrågor och utbildning i hälso- och patientkommunikation i Region Skåne, att skriva boken "Patientkommunikation i praktiken – information, dialog och delaktighet". Boken, som kom ut på Norstedts förlag hösten 2008, ökar förståelsen för kommunikationsprocesser och deras betydelse för patientens delaktighet och förståelse för sin sjukdom.

EN NY PATIENTROLL

De flesta i vårt samhälle har mycket rudimentära kunskaper om hur det är att bli sjuk. Plötsligt en dag har man drabbats och står då helt utan kunskap om vad sjukdomen innebär, med dålig vetenskap om hur hälso- och sjukvården fungerar och vem man kan vända sig till med sin oro, sina frågor och problem. Förr var det vanligt att man som patient

helt förlitade sig på doktorn och vad denne sa, och kände sig nöjd med det.

Många vill i dag inte finna sig i en passiv roll utan allt fler vill vara delaktiga, förstå sin sjukdom och kunna vara med och påverka. Hälso- och sjukvården måste, förutom att behandla sjukdom, även se omhändertagande, delaktighet och bemötande som viktiga delar av vården.

Förhållandet mellan vårdgivare och patient har förändrats.





Den äldre generationens patienter, som var uppfostrade till förnöjsamhet och att tålmodigt stå där med mössan i hand, håller på att efterträdas av en mer nyfiken, ifrågasättande och kunnig patientgrupp. Det håller på att ske en värderingsförskjutning, bland annat som en effekt av den stadigt stigande utbildningsnivån hos befolkningen.

Dagens patienter har tillgång till olika kanaler där de själva kan söka kunskap och information, och de ställer fler

och individuella krav när det gäller både möjligheter att välja läkare och sjukhus och att ha inflytande över sin behandling. Inte minst den snabba medicinska utvecklingen har lett till att kraven på information och delaktighet ökar hos patienten.

De medicinska och tekniska framsteg som skett med rasande fart, de alltmer begränsade ekonomiska resurserna och inte minst de allt kortare vårdtiderna, gör att hälso- och sjukvården måste hit-

ta nya vägar till en bättre kommunikation med patienter och deras närstående. Dagens forskning ger också stöd för att en bättre kommunikation och större delaktighet för patienten ökar tillfredsställelsen med vården³, främjar läkningsprocessen^{4,5} och ökar följsamheten till vårdens råd⁶.

STYRDOKUMENT FÖR KOMMUNIKATION
Patienten befinner sig ofta i en mycket sårbar situation och kan ha svårt att ta

till vara sina intressen i förhållande till sjukvården. Vårdgivaren är den som har ett omfattande och specialiserat vetande, vilket skapar ett övertag gentemot patienten. Därför är det viktigt att skapa ramar så att patientens ställning stärks, för att så långt som möjligt skapa förutsättningar för att det blir två likvärdiga parter som möter varandra.

Flera lagändringar gällande patientens rätt har skett under 1990-talet, inte minst i preciseringen av hälso- och sjukvårdslagen 1999. Här fastslås bland annat patientens rätt till individuellt anpassad information och delaktighet i sin behandling.

I Socialstyrelsens nya föreskrifter och allmänna råd om läkarnas specialiseringstjänstgöring, SOSFS 2008:17, lyfts bland annat frågan om kunskaper i kommunikation och pedagogiska färdigheter fram som väsentliga:

"Den specialistkompetenta läkaren ska ha förmåga till dialog och att ha en öppen kontakt med patienten och dennes närstående. Kontakten ska präglas av empati och förtroende samt respekt för patientens rätt till information, inflytande och delaktighet i besluten. Kontakten ska också präglas av samverkan och lyhördhet för patientens behov, önskemål och rätt till självbestämmande samt ge stimulans åt patientens engagemang och ansvar för sin egen vård.

I delbetänkandet "Patienten har rätt", SOU 1997:154 konstateras att en av de vanligaste orsakerna till klagomål på vården härrör från brister i information och kommunikation.

Man betonar även att det är av allra största vikt att vårdgivaren är lyhörd för vilken information och vilket inflytande patienten vill ha. Patient och närstående måste alltid kunna lämna över ett beslutsfattande till medicinskt ansvarig personal.

VILL HA MER DELAKTIGHET

Flera studier och undersökningar visar att flertalet patienter och närstående är mycket nöjda med behandling och bemötande i vården, men mindre nöjda med delaktighet och information. Många patienter önskar en bättre delaktighet i beslut om vård och behandling samt information om hur man själv kan bidra till ett bra behandlingsresultat som patient⁷.

Vårdbarometern, som utvecklats av Sveriges kommuner och landsting, ger också en bild av hur befolkningen upplevt hälso- och sjukvården. Det har här återigen visat sig att allmänheten upplever störst brister när det gäller tillgänglighet, möjlighet till fast läkarkontakt och inte minst när det gäller kvaliteten på den information som man får från sjukvården.

Har då sjukvården förändrats i takt med omvärlden och de nya krav som ställs när det gäller information och mötet med patienter och närstående?

Forskning både i Sverige och i andra länder visar att ett förhållande mellan vårdpersonal och patienter som grundas på goda samtal, är gynnsamt för kommunikationsprocessens resultat, i synnerhet när patienten är orolig och osäker.

Att möta en orolig patient med respekt för hennes eller hans egen upplevelse av sjukdom och bemyndiga patienten så att hon eller han känner tillit och medbestämmande, *patient empowerment*, skapar goda förutsättningar för kommunikation.

I en studie ledd av forskaren och läkaren Arun Bakshi, påvisades att när patienten är delaktig återverkar det också på sjukvårdspersonalens beteende. Detta leder till en växelverkan vilket gör vårdgivaren mer uppmärksam på patientens åsikter. Patienter som i högre grad fått vara delaktiga i sin egen behandling och deltagit i kurser där de fått stort eget inflytande, upplevde enligt Bakshi högre livskvalitet, och deras hälsotillstånd hade också förbättrats mer än hos deltagarna i en kontrollgrupp.

SVÅRT ATT TA STÄLLNING

Många patienter upplever det som mycket svårt att ta ställning till olika behandlingsalternativ. Det är ett tungt ansvar som vilar på den vårdgivare som ska informera patienten om vilka behandlingsalternativ som står till buds.

Självklart har vårdgivaren sin professionella kompetens om sjukdomen ifråga, men hur står det till med kunskaper om kommunikationsprocesser? Kan vårdgivaren på ett begripligt sätt förklara vad olika behandlingsalternativ innebär för personen ifråga? Erfarenheten har visat att denna kompetens i många fall hade kunnat vara bättre.

Lisbeth Sachs, docent i medicinsk antropologi, har pekat på de stora svårigheter som finns i det kliniska mötet när det gäller kommunikation, information och hur den förmedlas, tolkas och förstås av inblandade parter. I de studier hon har gjort har det framkommit att patienterna upplever stora svårigheter att tolka vetenskapliga grunder för diagnos, bedömning och behandling.

Det föreligger också, enligt Sachs, ansevärda problem med att informera om vetenskaplig kunskap så att en vanlig, icke medicinskt utbildad person ska kunna förstå sin sjukdom, ta ställning till eventuella behandlingsförslag och få en insikt om möjligheterna till läkning och framtida hälsa.

Hälso- och sjukvården är, enligt SOM-institutet vid Göteborgs universitet, den samhällsinstitution, och vårdpersonal den yrkesgrupp, som svenskarna har störst förtroende för. Det stora förtroendet är något för vårdanställda att vara stolta över, men det kan också skapa orealistiska förväntningar på vad vården klarar av.

Lucian Leape, adjungerad professor vid Harvard School of Public Health i USA, har i sin forskning funnit att felaktiga förväntningar från patientens sida har stor betydelse för hur nöjda eller missnöjda de kommer att bli med sin vård. Leape menar att sjukvården ofta sänder ut signaler om att patienten kan förvänta sig perfekta resultat av givna behandlingar. Om inte slutresultatet då blir i enlighet med förväntningarna kan detta leda till att patienten kommer fram till att fel måste ha begåtts.

PATIENTKOMMUNIKATION VIKTIG

Det finns ett tydligt positivt samband mellan information, patientdelaktighet och behandlingsresultat i vården.

I en nationell undersökning gjord av Socialstyrelsen under åren 2006–2007, i samarbete med hälso- och sjukvårdspersonal och olika patientorganisationer, framkom att en patient som är informerad om vad som gjorts och vad som kan tänkas hända och därigenom fått insikt och förståelse för sitt hälsotillstånd och för den vård och behandling hon eller han genomgår, upplever ökad delaktighet och trygghet.

Möjligheten till delaktighet i vården ökar i sin tur patientens tillfredsställelse

12

med vården och främjar läkningsprocessen, visar den amerikanske professorn Sheldon Greenfield i sin forskning.

Liknande resultat får Judy Arnetz i en nationell studie från 2006 av patienter i hjärtsjukvården i Sverige. Hon kunde se att patienter med högre självskattad delaktighet upplevde mindre bröstsmärta, mindre andningssvårigheter och visade bättre följsamhet för ordinerad medicinerings än de med lägre delaktighet. Dessutom var de som ansåg sig vara delaktiga i vården också sjukskrivna i mindre omfattning och deltog även i ökad utsträckning i sekundärpreventiva program såsom patientutbildning och fysisk träning. Arnetz sammanfattar sina resultat så här:

"En delaktig och välinformerad patient skapar bättre förutsättningar för en framgångsrik behandling. Nya former för kommunikation mellan vårdgivare och patient måste utvecklas."

På Kirurgiska kliniken i Lund har sjuksköterskan Maria Lithner tillsammans med läkaren Thomas Zilling påvisat att en människa som är välinformerad och förstår sin sjukdom har mindre smärtor och komplikationer efter en operation än den som inte fått information eller inte förstått den. Vårdtiden för den välinformerade och delaktige patienten har visat sig minska. Patienten och dennes närstående känner sig tryggare och mindre oroliga om de får information så att de förstår vad patienten är drabbad av, vad som händer och vad som kommer att hända. Det visade sig också att en välinformerad patient är mer nöjd med sin vård än den som inte fått information.

OM ETT FEL BEGÄTTS

Enligt samstämmiga uppgifter från både chefläkare, patientnämnder och patientombudsmän skulle många anmälningar och klagomål på vården kunna förhindras om bemötandet av och informationen till patienter och närstående vore bättre. En delaktig och välinformerad patient, som har fått ett gott bemötande, har inte alls samma incitament till att anmäla sin vårdgivare som en patient som upplever att hon eller han inte är delaktig.

Om ett fel begåtts i behandlingen är det viktigt att bemöta patientens oro,

informera och svara på frågor på ett empatiskt sätt. En god kommunikation mellan vårdgivare och patient är i det här fallet mycket betydelsefullt för att patienten ska kunna få svar på vad det är som har skett, och inte minst hur man kan förhindra att detta händer igen.

Om vårdgivaren kan kommunicera att man ska göra allt för att undvika att ett fel begås igen och att man också från vårdens sida beklagar eller ber om ursäkt för det skedda, är detta att visa respekt för patienten och dennes lidande. Detta underlättar enligt professor Lucian Leape läkeprocessen, hjälper patienten att återfå sin värdighet, och förtroendet mellan vårdgivare och vårdtagare upprättas.

I rapporter till den amerikanska patientsäkerhetsorganisationen Joint Commission, vars mål är att förbättra vårdens säkerhets- och kvalitetsarbete, har det mellan åren 1995 och 2006 visat sig att brist på kommunikation mellan vårdgivare och vårdtagare varit den enskilt vanligaste orsaken till vårdskador. I Australien har det i en studie visat sig att över elva procent av 30 000 inrapporterade vårdskador orsakats av kommunikationsproblem. Detta tål att jämföras med att sex procent av vårdskadorna enligt WHO orsakas av kompetensbrist hos hälso- och sjukvårdspersonal!

DEN YTTRE MILJÖNS BETYDELSE

Miljöns betydelse ska inte underskattas vare sig det gäller informations- eller läkningsprocesser. Sjukhusmiljön kan ofta upplevas som stressande, steril, ogästvänlig, med kalla färger och starkt ljus. En rad studier visar att en god miljö med rogivande färger och inredning medverkar till att inge patient och närstående lugn och trygghet, vilket i sin tur gör att de kan tillgodogöra sig information lättare.

Väntrummet Redan sjukhusbyggnaden kan inge en känsla av maktlöshet och vilsenhet hos patienten. När sedan patienten och den anhörige kommit till väntrummet, kan miljön här ofta upplevas som påver och ogästvänlig. Väntrummet borde bära en prägel av omsorg och en psykologisk förståelse för att det här sitter sjuka människor, var och en med sin oro över vad de ska få för besked från sin vårdgivare. Men i stället är det

ofta så att väntrummen snarare speglar en likgiltighet eller okunskap om människors utsatthet när de drabbats av sjukdom.

Här finns en stor utvecklingspotential som alltmer börjar uppmärksammas. Hur mycket mer skulle det kosta att satsa på en miljö som skapar trygghet och välkomnar besökaren, och som kan fungera som en del av vård och läkningsprocess?

Besöksrummet Hur besöksrummet är disponerat och möblerat har stor betydelse för hur mötet mellan vårdgivare och patient och närstående kommer att utfalla. Idealet är en harmonisk och rogivande atmosfär med möjlighet till ostörd avskildhet.

Bords och stolars placering

Ett skrivbord mellan vårdgivaren och patienten fungerar som en barriär och kan ge en känsla av opersonlighet och ojämlikhet. Denna känsla ökar ju längre avståndet mellan parterna är. Självklart är det helt förkastligt för vårdgivaren att gömma sig bakom en datorskärm (bild 1).



Bild 1. Skrivbordet kan fungera som en barriär mellan vårdgivare och patient.

Samtal som förutsätter öppenhet och förtroende fungerar inte oväntat bättre i en hemliknande miljö, med stolar placerade runt ett mindre bord. Om detta inte är möjligt kan man placera besöksstolen och sin egen stol vid ena kortän-

13

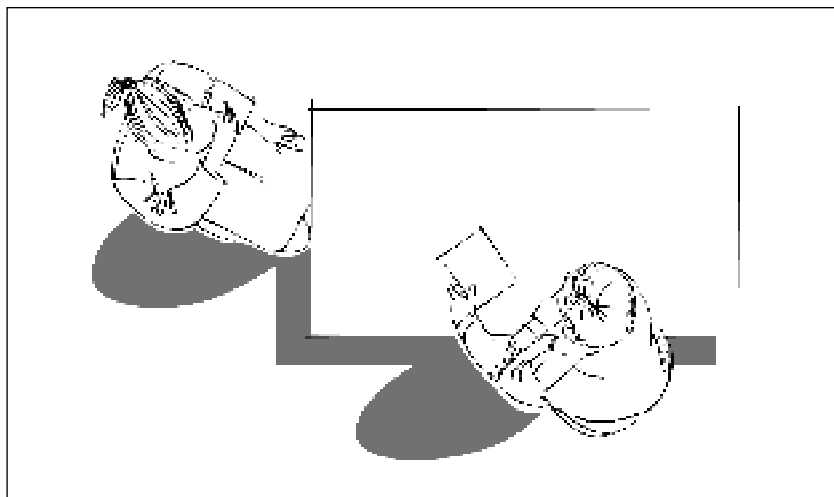


Bild 2. Placera gärna stolarna vid skrivbordets kortända.

dan av skrivbordet (bild 2). Därigenom minskar den sociala distansen något mellan vårdgivare och patient.

I rum utan skrivbord kan stolarna arrangeras friare. Idealet anses vara att stolarna står något snett mot varandra (bilderna 3 och 4). Skälet till detta är att ögonkontakten kan bli alltför intensiv för patienten, om stolarna står mittemot varandra. Det blir lättare att komma undan med blicken med en snedare placering.

INTERKULTURELL KOMMUNIKATION

I dagens mångkulturella samhälle har det blivit allt viktigare att skilda kulturer kan mötas och kommunicera med varandra. Inom vården är interkulturell kompetens av avgörande betydelse. Inte minst viktig är insikten i hur mycket den egna kulturen färgar en människas syn på hur livet ska levas, på sjukdom, sjukvård och hälsa.

Hindren i kommunikation mellan kulturer kan vara mycket konkreta. Här

kommer naturligtvis bristande språkfärdigheter in som ett grundläggande hinder, men det finns också många kulturskillnader av mer allmän natur som påverkar dialogen rörande hälsa och sjukdom. Ett hinder kan vara uppfattningen om sjukvårdens uppgift och organisation som kan vara väldigt olika från land till land.

Likaså kan en person vara van vid från sitt hemland att man går till en läkarmottagning och sätter sig och väntar på sin tur. Detta kan leda till en oförståelse inför att man får en tid bokad till en mottagning, och därmed inte kommer på avtalad tid, vilket har lett till mycken irritation hos vårdpersonal på mottagningar och vårdcentraler runt om i vårt land.

I Sverige har sjuksköterskan en framskjuten roll i sjukvården och är ofta den person som patienten möter först, till exempel på akutkliniken och vårdcentralen. Yrket sjuksköterska kan te sig olika



Bild 4. Ögonkontakten kan bli alltför intensiv för patienten om man sitter rakt mittemot varandra.

i många länder, och i svensk sjukvård kan sjuksköterskan ha uppgifter som många med invandrarbakgrund förväntar sig att läkaren ska ha. Inte sällan har det hänt att patienter med invandrarbakgrund begärt att träffa en läkare och inte en sjuksköterska, på grund av sina erfarenheter från hemlandet.

Ja, exemplet är många på vilka missförstånd som kan uppstå inom hälso- och sjukvården på grund av etniska och kulturella skillnader. En större medvetenhet och kunskap om dessa faktorer skulle underlätta kommunikationen och därigenom ge bättre förutsättningar för en förbättrad följsamhet till vårdens råd.

INTERPERSONELL KOMPETENS

Som vårdgivare måste man vara medveten om att mötet med patient och närstående är ett ojämlikt möte. En vårdgivare med interpersonell kompetens är medveten om detta förhållande och anstränger sig för att dämpa konsekvenserna av det.

Olika så kallade informationsbarriärer är bra att ha kännedom om och beakta i samtalet med patient och närstående:

- *Institutionsbarriären.* Patienten är på "bortaplan" och känner sig osäker på

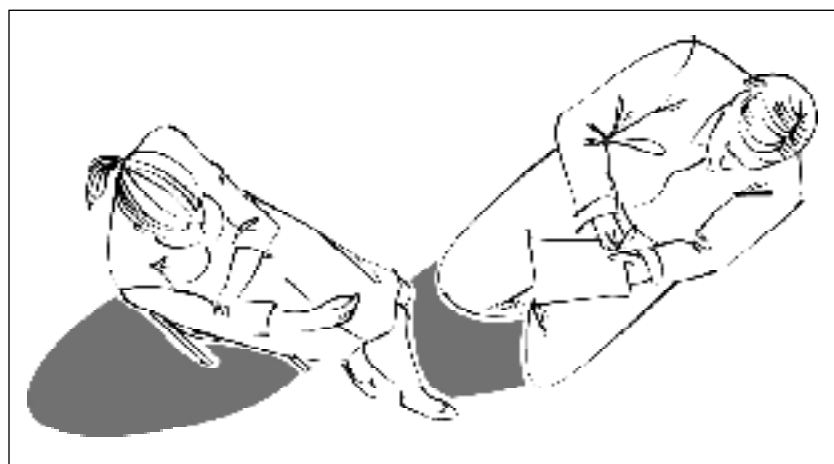


Bild 3. Idealiskt är att placera stolarna snett mot varandra.

grund av att han eller hon har drabbats av sjukdom, men också därför att sjukhusmiljön är en ny och ovan miljö. För vårdgivaren är detta hemmaplan, en trygg och känd miljö.

- **Känslobarriären.** Patienten är sjuk, ett ovant och oroande tillstånd, vilket skapar rädsla och kanske ångest. Vårdgivaren är trygg i sin erfarenhet.

- **Kunskapsbarriären.** Patienten är kanske nyinsjuknad och har inga kunskaper om sin sjukdom. Vårdgivaren är specialist inom området och känner sig trygg med sin kunskap och erfarenhet.

- **Rollbarriären.** Patienten hamnar på grund av sin okunskap och oro i ett underläge, en typ av lågstatusställning, medan vårdgivaren, med sina kunskaper och yrkesstatus, har en högstatusställning i detta möte.

- **Förståelsebarriären.** Vårdpersonal kan genom sitt fackspråk skapa svårigheter för patient och närstående att förstå vad som sägs.

- **Språkbarriären.** Kommunikationen mellan en svenskfödd sjuksköterska/läkare och en patient med invandrabakgrund (eller tvärtom en sjuksköterska/läkare med invandrabakgrund och en svenskfödd patient) kan försämrats av språksvårigheter. Detta även om en tolk är närvarande.

Det kan räcka långt att vara medveten om dessa barriärer för att mötet ska bli jämlikare och ge möjlighet till en dialog och ett mer uttömmande informationsutbyte.

En fråga som sjukgymnasten, läkaren eller sjuksköterskan ofta ställer sig är: "Varför gör de inte som vi säger?" För att förstå detta behövs en ökad medvetenhet om kommunikationsprocesser. Den information som jag överlämnar till mottagaren uppfattas olika beroende på vem mottagaren är.

Budskapet som jag vill förmedla uppfattas av mig på ett sätt och av mottagaren på ett annat, beroende på våra olika erfarenheter och referensramar. Därför är det så viktigt att som vårdgivare/informatör förvissa sig om att patienten verkligen förstått vad jag har haft att säga. Att vara öppen för en dialog underlättar kommunikationen väsentligt.

Att be patienten upprepa, och själv upprepa, det man sagt underlättar kommunikationen. Skriftlig information kan vara ett bra komplement till det sagda, både som stöd under samtalet men också för patient och närstående att gå igenom efteråt.

PATIENTUTBILDNING

Ett sätt att förbättra kommunikationen mellan vårdgivaren och patienten är genom patientutbildning eller samtalsgrupper. Patientutbildning kan beskrivas som

"en process som ska leda till att öka patientens förståelse för sitt hälsotillstånd, sin sjukdom, behandling, förmåga och sin rehabilitering".

Många patienter anser, enligt den australiensiska forskaren Tracy Bessell, att det bästa sättet att få information om hur man ska leva med sin sjukdom är att utbyta erfarenheter med andra patienter. Betydelsen av att få träffa andra i samma situation ska, enligt Bessell, inte underskattas. Den isolering som man ofta drabbas av genom sin sjukdom och sjukskrivning bryts genom kontakterna med andra i patientgruppen. I en sådan grupp med "jämlikar" kan det också vara lättare att våga fråga om olika symtom och problem.

På många håll inom hälso- och sjukvården anordnar man så kallade patientskolor. Upplägget är ofta att under flera mötestillfällen och under en längre tidsperiod kommunicera till patienter och närstående vikten av egenvård och följsamhet vad gäller vårdens råd. Man har insett att informationsöverföringen ofta fungerar bättre i sådana grupper, och att man även når många patienter med likvärdig information på en och samma gång.

Flera studier^{8,9} visar att följsamhet till vårdens råd och förmåga till livsstilsförändring förbättras genom patientutbildning i grupp.

LÄRA SIG LEVA MED CANCER

Inom cancersjukvården insåg man tidigt vikten av att i arbetet med patientutbildning engagera patienten och ge hen-

ne eller honom förutsättningar för delaktighet och inhämtning av kunskaper kring sin sjukdom. I tätt samarbete med patienterna har därför patientutbildningskonceptet "Lära sig leva med cancer" tagits fram, som i dag finns på många orter i Sverige.

Det är tidigare deltagare, både patienter och närstående, som har gett kursen namnet Lära sig leva med cancer. De menar att när man förstår innebörden av cancerdiagnosen, när man fått stöd och kan samtala om sina erfarenheter och är informerad om vad som är att förvänta, blir det lättare att leva med vetskapen att man har eller har haft cancer.

Referenser

1. Altiner, A. et al. Reducing antibiotic prescriptions for acute cough by motivating GPs to change attitudes to communication and empowering patients. *Journal of Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2007;60:638-44.
2. Arnetz, J. et al. Den delaktiga patienten: implikationer för vårdens förändringsarbete och folkhälsan. Uppsala Universitet, Sveriges kommuner och landsting, Hjärt- Lungfonden, Hjärt- och lungsjukas Riksförbund 2006.
3. Pagels, A. Egenvård – kapacitet i vardagen vid kronisk sjukdom. *Vård i Norden* 2004;Publ.No 73,Vol 24,No3:10-14.
4. Lithner, M. och Zilling, T. Pre- and postoperative information needs. *Patient Education and Counselling* 40/2000:29-37.
5. Greenfield, S. et al. Expanding Patient Involvement in Care: Effects on Patient Outcomes. *Annals of Internal Medicine* 1985;102:520-8.
6. Arnetz, J. et al. Active Patient Involvement in the establishment of Physical Therapy Goals: Effects on Treatment Outcome and Quality of Care. *Advances in Physiotherapy* 2004;Vol 6:50-69.
7. Vad tycker du om vården? Enkätundersökning i Örebro län, 2006.
8. Baksi, A. och Craddock, S. What is Empowerment? *IDF Bulletin* 1998;43(3):29-31.
9. Gormley, D.A. och Baksi, A.K. Do people with diabetes desire a role in diabetes treatment decisions? *Diabetologia* 42 Suppl 1,1999;p.A258.

LENA RAHLE HASSELBALCH, LEG. Sjukgymnast, arbetar med utvecklingsfrågor och utbildning i Region Skåne, LENA.RAHLEHASSELBALCH@SKANE.SE
ILLUSTRATIONER: STAFFAN NYLANDER, BILDEROCHSÄNT



Opgang 5

5074
ONK
5073

7

Onkologisk afd
Kontorafs.
Afd. for vækst
Forskningsenh

GGK
5063
GR
5064

6

Børneafd
Sengeafs
Børneafd
Sengeafs

RAPPORT FRÅN DANSK CANCERVÅRD

En dag på Riget



Cancer syns och hörs mer i Danmark än i Sverige. Den debatteras i medierna och behandlas som en akut sjukdom. Den nya cancerplanen genomsyrar arbetet. Behandling skall startas inom fyra veckor och en så kallad "pakkeforløb" borgar för lika behandling för alla. Ruta för ruta följer man ett schema för utredning, behandling och uppföljning av olika diagnoser. Som läkare i Danmark måste man vara flexibel och beredd att argumentera för sin uppfattning, men man arbetar i en stimulerande miljö och får vänner med lite annorlunda traditioner och vanor. Professor **Mef Nilbert** skriver om en dag på Rigshospitalet i Köpenhamn.

Det är med en speciell känsla man går till arbetet på Rigshospitalet, Riget, i Köpenhamn. Man tänker på den kände filmregissören Lars von Trier och alla skumma saker som kan ske i detta hospitals alla okända gångar och prång. Det är en jättekoloss till sjukhus med bas-sänger och fontäner framför. Det inger en känsla av styrka. Som patient tror jag närmast att man känner sig liten vid denna anblick.

Redan i entréhallen tycks det gå lite snabbare och lättare än i Sverige. Inte så mycket tvekan. Man säger vad man tycker. Var beredd på att folk frågar vem du är. Efter snart två år i Köpenhamn inser jag att jag lärt mig mycket av att byta sjukvårdssystem. Och jag tycker att vi i Sverige har en hel del att lära av danskarna.

Sjukhushissarna är dock lika långsamma och överbelastade som i Sverige. Jag åker upp till plan 7 där onkologikliniken ligger. Från kliniken ser man ut över Köpenhamns takåsar. I fjärran skymtar ett blått Öresund och jag ser färjorna stäva ut mot Bornholm och Tyskland. Man känner sig just mitt emellan – mitt emellan Sverige och kontinenten.

UTBYTBARA LÄKARE

Arbetsdagen inleds med morgonmöte och jourrapport. Här slås man direkt av två påtagliga skillnader mot Sverige. Tuffa krav på de unga läkarna och läkarens utbytbarhet. De unga läkarna, i så kallad introduktionsställning, har täta jourer, förväntas vara insatta i fallen och får motivera sin handläggning inför kollegorna. De kommer ut i en tuff vardag. Selektionen är hårdare än i Sverige. Handledningen mindre utbyggd.

Efter genomgång av nattens fall kontrolleras om håll finns i dagens schema. Det finns det oftast. Någon är sjuk, någon har blivit far under natten, någon måste till ett möte. Det är alldeles naturligt att man måste flytta om i positionerna. I stället för att gå rond på bröstavdelningen tar man strålmottagningen. I stället för att vara i lungteamet tar man hand om de akuta onkologiska patienterna i traumacentret. Man är utbytbar och får under arbetsdagen kanske en annan funktion än man trodde när man gick till arbetet på morgonen.

Men man blir också klar med sitt arbete. Det ligger inte så många obehandlade ärenden kvar som i Sverige för det har faktiskt någon annan kollega tagit hand om. Redan under morgonronden står det klart; danskarna är raka, ställer höga krav, framför kritiken direkt och värdesätter flexibilitet och förändring.

Jag tömmer brevlådan. Där ligger alltid en hög vetenskapliga artiklar – av klinikchefen eller andra – utvalda att vara av intresse att ta del av. Stimulerande. Jag läser mer om andra diagnoser är just de jag arbetar med nu, än jag gjorde i Sverige. Man hinner också med att "visitera" några fall, det vill säga handlägga nyinkomna remisser.

SKÖTERSKAN ETT STARKT STÖD

Klockan nio startar mottagnings- eller avdelningsarbetet. Här kommer nästa stora skillnad. Man arbetar i par med en sköterska som på alla sätt hjälper och servar för att det skall fungera så smidigt som möjligt. Jag upplever att sjuksköterskan tar ansvar genom hela processen, är delaktig i behandlingsbesluten och därmed väl rustad att svara på patienternas frågor. Det är enormt stimulerande med detta sköterskesamarbete.

Sjuksköterskorna dokumenterar enligt samma system som i Sverige, men gör det till stor del under patientsamtalen och får därmed tid över för att prata med patient och anhöriga. Läkarens roll är att informera om diagnos, behandla och göra prognos, undersöka och medicinskt bedöma, ordinera mediciner och erhålla informerat samtycke för behandlingsplanen.

Men praktiska saker hjälper sjuksköterskan till med eller tar helt ansvaret för. Sköterskan går igenom patientinformationer, kontrollerar att patienten förstått behandlingsplanen och förväntade biverkningar, informerar om tidplaner, hur medicinerna skall tas och hur resor till sjukhuset arrangeras.

Vi har tydliga uppdrag – jag vet vem som gör vad. Det är en enorm lättnad att som läkare få hjälp med dessa saker – det sparar min tid. Jag dikterar och går vidare till nästa patient. Då kommer en ny sköterska in, eftersom den förra fortfarande är upptagen med den föregående patienten. Nybesök får 45 minuter och återbesök 15–20 minuter.

Min fjärde patient kommer från en liten by på Östgrönland och har som många grönländare sökt sjukvård sent. Det finns mycket att diskutera. Den grönländska patientvägledaren är också med för att kunna hjälpa med boende i Köpenhamn och tolka om det behövs. Jag är fascinerad av de grönländska patienterna, de kommer från en verklighet så olik vår.

Oftast går mötet bra, men ibland går det mindre bra och det blir tydligt att vi kommer från vitt skilda kulturer. Jag tror vi ser olika på sjukdom. Grönländarna har det inte lätt. De kan sällan resa hem mellan behandlingarna, har det ofta svårt ekonomiskt och danskarnas relation till dem är komplex.

SÄRSKILD POTT FÖR SÄRFALL

Nu är jag rätt kaffesugen. Syster Sille kommer, som om hon anade det, in med en kopp kaffe och ett "marcipanbröd". Tack! Jag har dock aldrig hört en dansk sjuksköterska tala om rast, de smyger iväg till kafferummet i en lämplig paus och äter sina medhavda smörrebröd.

Klockan 13 går jag till gemensam avdelnings- och jourrapport. De som gått rond (stuegang) rapporterar från avdelningarna. Nya akutpatienter går igenom. Professorn har med sig senaste numret av Journal of Clinical Oncology och testar med hjälp av en ny artikel om vi är uppdaterade på behandlingsunderlaget för andra linjens behandling av pancreascancer.

En annan kollega presenterar ett kliniskt fall – stor tumör i testikeln som till slut visade sig vara ett tuberkulom. Klinikchefen, tillika professor, Hans von der Maase rapporterar från second opinionpanelens senaste möte. Denna nationella expertgrupp infördes samtidigt med cancerplanen och tar ställning till huruvida särskilda behandlingar, till exempel nya målstyrda preparat skall erbjudas och huruvida patienter skall erbjudas behandling utomlands.

Om panelen ger klartecken för behandling innebär det att behandlingen bekostas ur en särskild pott och således inte belastar den egna kliniken. Det var, som vanligt, en lärorik lunch (frokost).

Jag återvänder till mottagningen. En rad nya provsvar har kommit in. Några samtal att ringa angående patienter som behöver komma in för diarréer eller be-



"Redan i entréhallen tycks det gå lite snabbare och lättare än i Sverige. Inte så mycket tvekan."



hov av blodtransfusion. De behöver inte specialiserad onkologisk vård. Därför ringer jag kommunhospitalen Fredriksberg och Bispebjerg. Utan argumentation kommer de att ta hand om patienterna under eftermiddagen. Flexibilitet.

En cytostatikapatient är svårinställd på antikoagulantia. Sköterskorna kontaktar hans egen distriktsläkare som tar över ansvaret och följer värdena dagligen. Tre patienter kvar, några cytostatikaordinationer och klockan 15.45 är jag klar. Det blir inga problem att hinna hämta barnen på fritids i Sverige i dag.

LIKA OCH OLIKA KULTURER

Vad har varit svårt? Jag tycker man kan framhålla två saker. Det professionellt svåra är när patienten inte riktigt passar in i rutan, när något avviker. Då kan det vara svårt att göra ett annorlunda upplägg. Man måste vara beredd att argumentera för, snarare än diskutera kring, sin uppfattning och räkna med att någon i hierarkin över tycker annorlunda.

Det vardagligt svåra är diskussionen vid lunchbordet. Det är inte svårt att förstå eller till och med tala hygglig danska, men när köpenhamnarna disku-

terar och skämtar flyger replikerna blixtnabbt genom rummet. När jag fattat är de andra på väg vidare.

Jo, så är det ju det där med telefonen – när man får personnummer eller telefonnummer upplästa (fem og halvfjerds, nio og tredve, åde og halvfems) – då går det långsamt igen. Jag håller luren så att sköterskan som sitter bredvid mig hör. Hon skrattar och skriver ner numret. Men annars går det bra!

På hemvägen funderar jag över skillnaderna i dansk och svensk kultur. När det gäller traditioner och högtider finns



det många skillnader och jag tycker att det är berikande att få ta del av de danska. Sedan tänker jag på möteskulturen – den skiljer. Ett danskt möte karakteriseras av att 1) alla kommer i tid, 2) man går ett varv runt bordet och säger sin mening, 3) chefen fattar beslut. Därmed avslutas mötet. Ni vet själva hur det är i Sverige; folk droppar in, man kan ta om saker flera gånger och helst skall man nå konsensus innan mötet avslutas.

Det finns en annan intressant detalj. Det gäller kakfatet på mitten av bordet. Där ligger olika slags bröd. Jag uppfattar att det signalerar likhet eller olikhet. I Sverige är det oftast likadana ostsmörgåsar eller kanelbullar till alla. Alla skall vara överens. I Danmark är det en blandning, en signal om olikhet – vissa gillar croissanter, någon önskar en muffin och själv tar jag chokladscones. Chefen bestämde, men kanske inte som jag önskade.

Kell Østerlind, som själv handleder kliniska forskarstuderande, menar att de unga i dag är mer intresserade av forskning än de var för några år sedan.

– Budskapet om att det är spännande att delta i forskningsprojekt går från mun till mun, säger han. Vi menar att goda exempel är det bästa sättet att få

Fördelar i dansk cancervård- och forskning

- En tydlig och implementerad cancerplan som medfört fokus på cancer i samhället och i medierna.
- Cancer betraktas som en akut sjukdom och resurserna för diagnostik och behandling har ökat.
- Paketförlopp (pakkeforløb) som definierar en utredning, tidsgränser och standardbehandling.
- En second-opinionpanel som tar ställning till nya behandlingar som vid godkännande finansieras centralt.
- Samarbetet med sjuksköterskorna, som generellt har en hög servicenivå och tar stort ansvar.
- Flexibiliteten gör att man blir klar med dagens uppgifter snabbare än i Sverige, men kan ha en baksida avseende patientkontinuitet (som dock sjuksköterskorna står för).
- Regionala biobanker som byggts upp med centrala medel för att underlätta forskning och göra uttag av biobanksmaterial möjligt.
- Forskarstudierna håller hög kvalitet med stort kursutbud. De forskarstuderande måste presentera en väl genomarbetad forskningsplan innan man antas till den treåriga utbildningen på heltid. Jag tycker dock danskarna skulle vara mer flexibla med deltidsforskartjänster – det hade underlättat för forskande vårdpersonal.
- En bättre ekonomi (i varje fall som man uppfattar det som medarbetare). Det finns ekonomiskt utrymme för sociala aktiviteter och det pratas mindre om besparingar. Det finns sparbetning i Danmark också, men de genomförs och avslutas. De ekonomiska problemen känns inte så tyngande som i Sverige.



Gunnar Westman, Jan Nyman och Anders Ask

fler unga i forskning. En stark och inspirerande forskningsmiljö är också av stor vikt för de forskarstuderande.

– Vi har forskning också inom vårdområdet, där jag särskilt vill framhålla rehabiliteringsforskningen som är stark.

FORSKNING OCH CANCERPLAN

Den danska cancerplanen (kræftplanen) antogs år 2000 och utvärderades 2004. År 2005 kom cancerplan II. Cancerplanerna har varit mycket viktiga för den danska cancerbehandlingen. Bland konsekvenserna märks stöd för etablering av nationella multidisciplinära grupper, vilka spelar en stark roll för likriktad behandling och införande av nya behandlingskoncept.

De nationella grupperna har också medfört ökade anslag till forskning och infrastruktur från andra finansörer. Definitionen av fem cancercenter i Danmark har möjliggjort ökad samverkan och det finns flera vetenskapliga artiklar som visar att samordningen underlättat rapportering av kliniska forskningsresultat. Cancerplan II lyfte fram tobaksprevention, patientförlopp och cancerkirurgi och redan nu finns flera forskningsprojekt som studerar patientens perspektiv på pakkeforløb.

Danmark har kunnat införa evidensbaserade biologiska behandlingar, på grund av den ekonomiska högkonjunkturen och de nya pengar som tillfördes i cancerplanen. Men nu stundar lågkonjunktur och man behöver dessutom använda 15–25 miljarder danska kronor till att omstrukturera sjukhusorganisationen.

”Ett danskt möte karakteriseras av att 1) alla kommer i tid, 2) man går ett varv runt bordet och säger sin mening, 3) chefen fattar beslut. Därmed avslutas mötet.”

Man har dessutom en stor uppgift i att under de kommande åren implementera cancerplan II i alla delar av sjukhusväsendet.

På Rigshospitalet är den medicinska behandlingen och strålbehandlingen formellt två kliniker om än med nära samarbete. Hans von der Maase är chef vid den Onkologiska kliniken och Svend Aage Engelholm vid Radioterapikliniken. Den onkologiska kliniken är traditionellt indelad i fyra team med ansvar

för olika diagnoser. Kliniken har drygt 50 läkare, 350 sjuksköterskor och 50 läkarsekreterare. Det finns fem vårdavdelningar med 66 sängplatser.

I Rigshospitalets källarplan ligger den nyligen om- och tillbyggda radioterapikliniken. Man kan lugnt säga att avdelningen är teknikfokuserad och visst känns det att cancerplanen gett med-

vind till uppgradering av strålbehandlingen. Kliniken har 13 behandlingsrum med 11 Varianacceleratorer och två gamla acceleratorer som är under utbyte mot nya Novalisacceleratorer för möjlighet till stereotaktisk strålbehandling.

Alla nyare maskiner är utrustade med patientpositioneringssystem och på sex av acceleratorerna är det möjligt att behandla med ”gating”. För diagnostik och dosplanering är avdelningen utrustad med två CT-, en PET- och fyra (snart fem) PET-CT-maskiner. Dessutom finns



Per Albertsson

”Danmark har kunnat införa evidensbaserade biologiska behandlingar, på grund av den ekonomiska högkonjunkturen och de nya pengar som tillfördes i cancerplanen.”

en högupplösande PET-CT för cerebrala undersökningar och en 1,5 Tesla magnetrontgen. Spårämnen tillverkas vid två cyklotroner. Nära samarbete finns med Næstved, där man byggt upp en strålbehandlingsklinik med två accelerators och minst två gånger i veckan har läkare och fysiker i Köpenhamn och Næstved gemensamma telekonferenser.

BESÖK PÅ ”DEN SVENSKA AMBASSAD”

Det svenska personaltillskottet vid Radioterapikliniken är påtagligt; här finner man fem läkare, fyra sjukhusfysiker och fem sjuksköterskor från Sverige. Ibland kan patienten vara ende dansk i behandlingsrummet.

Jag söker upp de svenska läkarna, Anders Ask, Gunnar Westman, Per Al-

bertsson, Thomas Björk-Eriksson och Jan Nyman. Det är inte svårt att hitta dem – utanför dörren hänger den svenska flaggan och skylten ”den svenske ambassad”. De är eniga i sina beskrivningar av den danska cancervårdens för- och nackdelar.

På plussidan: fokus på cancerfrågan i medierna, en konkret och implementerad cancerplan, satsningar på infrastruktur, inga eller korta väntetider för behandling, nationella riktlinjer som gör att alla får samma behandling, professionell och serviceinriktad vårdpersonal, trevliga medarbetare och värdet av second opinionpanelens införande.

På minussidan: en risk att standardiserade behandlingsplaner blir rigida och inte tillåter avsteg i situationer som inte passar in, ett stundtals hårt klimat med rak kritik, hierarkiska strukturer som kan göra det svårt att ifrågasätta eller ändra en överordnad läkares beslut och en bristande kontinuitet för patienterna.

– Man hör mer om cancer i Danmark än i Sverige, säger Gunnar Westman. Jag upplever att sjukdomen väcker större intresse i medierna här. Kanske har det att göra med att ”Kraeftens bekempelse” [den danska motsvarigheten till den svenska Cancerfonden] är så aktiv i debatten, både om prevention, diagnostik, behandling och uppföljning.

Den största skillnaden i det vardagliga arbetet är nog att det är accepterat att läkaren är utbytbar, menar Per Albertsson. Det har fördelen att när jag är färdig med dagens pensum är jag faktiskt också klar. Det ligger inte en massa andra uppgifter och väntar på mig. I Sverige bar jag ett större ansvar för de ”egna” patienterna. Här kan jag plötsligt bli flyttad till en annan position. Jag kan uppleva det som en nackdel de gånger man skall ge patienten ett svårt besked. Det är ovant att göra det till patienter man aldrig träffat förr. Läkarkontinuiteten är dålig, eller obefintlig, det är sjuksköterskorna som står för den.

KAN MINSKA BEHANDLINGSVOLYMEN

– Man kan lugnt säga att vi vill ligga i frontlinjen när det gäller teknik, säger Anders Ask. Just nu ritar jag targetet på en prostatacancerpatient. Han har rutinemässigt genomgått undersökning med både CT och MR med fusionering av bilderna. Det ger en god kartläggning



Anita Imbæk



och vi kan oftast minska behandlingsvolymerna genom att jämföra undersökningarna. Prostata är lättast att avgränsa på magnetkamerabilden, men de andra bilderna ger kompletterande information. – En kolossal fördel är också att vi vid inritning av target, hela tiden har tillgång till erfarna röntgendiagnostiker och kliniska fysiologer för diskussion om tumörutbredning och/eller eventuell kompletterande undersökningar.

– Den utbredda PET-CT-diagnostiken ändrar inte så sällan en planerad behandling då man upptäcker metastaser som inte syntes med sedvanliga tekniker, säger Jan Nyman. Det innebär fler tråkiga besked till patienten, men å andra sidan utsätts inte patienterna för onödigt behandling utan kan erbjudas bästa palliation.

Gunnar Westman och Per Albertsson är överens om att man behandlar intensivare, både med strål- och cytostatika-behandling, till äldre patienter än man gör i Sverige.

– Det är svårt att veta om danskarnas mer aggressiva cancerbehandling är riktig eller om den ibland speglar svårigheterna att hoppa ur standardplanen.

Thomas Björk-Eriksson menar att de största skillnaderna är organisationen och det nära samarbetet mellan olika specialiteter. Alla fokuserar på patienten och hans eller hennes behandling. Man kan exemplifiera det genom hur nuklearmedicinare, röntgenläkare och onkologer gemensamt definierar target och

hur sjuksköterskor och röntgensköterskor samarbetar med biomedicinska analytiker vid planläggning. Allt detta sker under samma tak och utan remiss!

– Jag tycker verkligen vi har mycket gott samarbete och patienten i fokus, säger Thomas Björk-Eriksson.

– Samarbetet med sjuksköterskorna är tätare här, säger Jan Nyman. Det har stora fördelar. De är professionella, serviceinriktade, tar ansvar och följer upp beslut. De står för kontinuiteten.

– När man sitter på mottagningen slås man av hur väl patienter och anhöriga blir hanterade genom organisationen, menar Thomas Björk-Eriksson. Ansvarig sjuksköterska möter patienten, deltar aktivt i kommunikationen och undersökningen och har sedan ett fortsatt samtal med patienten där man förbereder nästa steg i behandlingen.

NU VÄNDER DET!

Mycket av skillnaderna mellan det danska och det svenska handlar om resurser och organisation. Det kanske är på tiden att man i Sverige inser att om sjukvård skall fungera så kommer den också att kosta.

Thomas Björk-Eriksson säger:

– Det finns inte något som heter lågprissjukvård och inte heller lågprisonkologi!!!

Den danska cancerplanen var till stor del en effekt av att det gick sämre för danska cancerpatienter än till exempel för de svenska. Behandlingsresultat tar

Ordlista

Det är fler ord som måste bytas ut än man först tror om man vill att en dansk skall förstå en. Här följer en kort medicinsk dansk ordlista:

Læge	Läkare
Sygepleje	Sjuksköterska
Stuegang	Rond
Ambulatorium	Mottagning
Sal	Våning
Skadestue	Akutmottagning
Vagt	Jour
Pakkeforløb	Utretnings- og behandlingsplan i cancerplanen
CPR nummer	Personnummer
Tavshedspligt	Tystnadsplikt
Gener	Biverkningar
Blød	Mjuk
Knogle	Ben
Spiserør	Matstrupe
Hovedpine	Huvudvärk
Hjertebanken	Hjärtklappning

Svimmelhed	Yrsel
Opkastning	Kräkning
Ked af	Ledsen

tid att vända i statistiska siffror, men preliminära data från "Kræftens bekempelse" antyder att det nu vänder.

Det är mycket på gång i Danmark. Hoppas inte Sverige hamnar för långt efter!

MEF NILBERT, PROFESSOR, ÖVERLÄKARE, RIGSHOSPITALET OCH KÖPENHAMNS UNIVERSITET, MEF.NILBERT@MED.LU.SE





425

Afdelingslæge
Den svenske
Ambassade

Indtegning



Svensk onkologisk förenings höstmöte

MENINGSFULL DEBATT OM ETIK

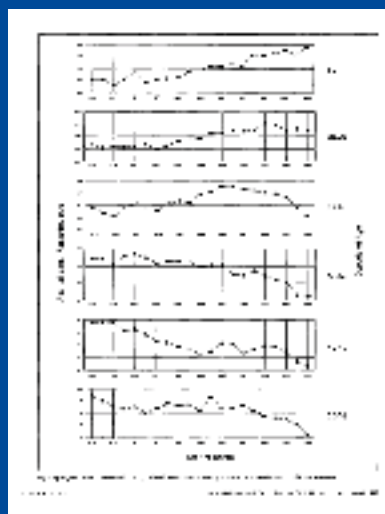
SOF:s höstmöte på Läkarstämman i Göteborg var välbesökt och höll hög klass. Symposiet om onkologisk meningsfull behandling bortom det allmännas finansiering väckte debattlusten. Landstingspolitiker, läkare, industrirepresentanter och Socialstyrelsens generaldirektör enades om att de etiska principerna måste vara vägledande i onkologisk vård. Överläkare **Elisabet Lidbrink**, Radiumhemmet, Solna, refererar mötet.

Mötet inleddes med ett state of the art-symposium om bröstcancer hos äldre kvinnor av Irma Fredriksson, kirurg, Karolinska universitetssjukhuset, Solna. Dödligheten i bröstcancer sjunker för alla åldersgrupper utom för de äldsta. År 2006 fick 3 144 kvinnor äldre än 65 år bröstcancerdiagnos.

Äldre kvinnor har i större utsträckning hormonreceptorpositiva, lågproliferativa och HER2-negativa brösttumö-



Irma Fredriksson och Elisabet Lidbrink.



Trender rörande dödlighet

Mortaliteten i bröstcancer har under de senaste decennierna:

- sjunkit i alla åldersgrupper upp till 70 år
- hållit sig tämligen stationär för kvinnor 70-79 år
- stigit för kvinnor >80 år

(Från Chu et al, JNCI 1996; 88; 1571-9)

Dödlighet i bröstcancer i olika åldersgrupper.

rer. Tyvärr kommer de äldsta kvinnorna senare till diagnos och de har ofta mer avancerade tumörstadiet. Äldre kvinnor erbjuds mer sällan cytostatika, bröstbevarande ingrepp, strålbehandling och axillingrepp. De får i större utsträckning hormonbehandling.

Behandlingsskillnaderna beror inte på skillnader i tumörkaraktistika. 54 procent av bröstcanceropererade kvinnor äldre än 70 år klassades som underbehandlade. Underbehandling av de äldre

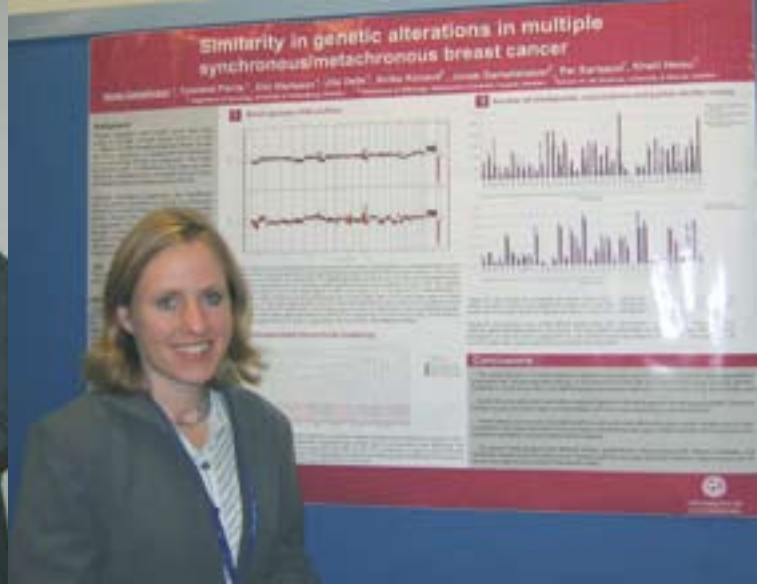
tycks leda till en ökning av fjärrmetastaser och lokala återfall.

Den diagnostiska aktiviteten är lägre för de äldre, det vill säga tumörerna analyseras inte lika ofta avseende proliferation och östrogenreceptorer och antalet examinerade körtlar är färre. Det förekommer att bröstbevarande ingrepp görs utan att strålbehandling ges (20–40 procent av fallen).

Irma Fredriksson hade en hel del handfasta råd för att förbättra prognosen



Ragnar Hultborn



Anna Danielsson

för denna grupp: Se till att biologisk ålder i stället för kronologisk ålder används, gör lämpliga studier även för de äldre och förläng mammografiscreening till 74 år i hela landet. De äldre kvinnorna skall också opereras adekvat, äldre kvinnor har inga problem med att klara av lämplig kirurgi.

ARETS NYHETER INOM ONKOLOGIN

Tina Linder, Radiumhemmet, Solna, var moderator för detta symposium som inleddes med Eva Rossmann, ST-läkare på Radiumhemmet, som redogjorde för senaste nytt inom behandling av kolorektal cancer och K-rasmutationer. Överlevnaden i spridd tjocktarmscancer har successivt förbättrats sedan 1989 då medianöverlevnaden var ett år till 19,6 månader år 2000 (National surgical adjuvant breast and bowel project, NSABP).

Ytterligare förbättring förväntas i och med ökad kartläggning av K-rasmutationer. Detta har inneburit att man nu

kan ge målriktad behandling vid spridd kolorektal cancer. Tillägget av antikroppen cetuximab ger en signifikant förbättrad tid till progression om tumören är av vild K-rastyp. Om K-rasmutation föreligger får man inget tilläggsvärde av antikroppen.

Detta fann man i CRYSTAL-studien där cetuximab adderades till Irinotecan och 5-FU och i OPUS-studien där cetuximab adderades till oxaliplatin och 5-FU. Att ge cetuximabbehandlingen målriktat är nu en självklarhet vilket betyder att alla kolorektaltumörer bör testas avseende K-rasmutation innan behandling övervägs.

Maria Bjurberg, specialistäkare, Onkologiska kliniken, Lunds universitetssjukhus, uppdaterade lyssnarna på senaste nytt inom gynonkologin. Det finns inte så mycket senaste nytt avseende ovarialcancer. Standardbehandlingen är fortfarande karboplatin och paklitaxel och femårsöverlevnaden är inte bättre än 40 procent. I en studie av Ishonisi har man gett behandlingen dose dense och sett en signifikant bättre tid till progression (28 mot 17 månader, $p=0,0014$) och en trend till bättre överlevnad.

Resultaten måste bekräftas innan det blir standard att ge dose dense-behandling.

Konsensus kring adjuvant behandling av endometrieccancer har inte uppnåtts. De flesta botas med kirurgi och strålbehandling och cytostatika har ingen definierad plats. I den holländska fas III-studien PORTEC II som inkluderade 400 patienter jämförde man brachybehandling med extern strålbehandling. Man fann ingen skillnad i progressionsfri överlevnad (PFS) eller total överlevnad (OS) (studien var dock för liten för att ge klart besked) men det uppkom

signifikant färre lokala återfall med brachyterapi.

Om 100 kvinnor behandlas med brachyterapi undviker man lokalt återfall hos åtta kvinnor. I medelriskstudien (Sorbe) jämfördes extern radioterapi + brachyterapi med endast brachyterapi. Man fann färre återfall och mer toxicitet i komboarmen. Ingen skillnad i total överlevnad. Hittills har man inte blivit så mycket klokare!

Cervixcancer må vara ett relativt litet problem i Sverige men globalt är det av största betydelse. En halv miljon kvinnor drabbas varje år av cervixcancer. Majoriteten är HPV-inducerad och drabbar kvinnor i utvecklingsländerna (80 procent). I år utdelas Nobelpris till Harald zur Hausen för upptäckten av sambandet mellan HPV (humant papillomvirus) och cervixcancer.

Vi har numera två verksamma vacciner mot HPV, Cervarix och Gardasil, men i de länder där dessa behövs bäst har man knappast råd att använda dem. I Sverige kommer man att införa allmän vaccination från år 2010 och det kommer att vara upp till varje landsting vilket vaccin man väljer.

Kristian Wennmalm, Radiumhemmet, Solna beskrev vad microarray-tekniken betytt för bröstcancer, tumörerna grupperas i allt större utsträckning efter sitt genexpressionsmönster. Man kan använda olika genexpressionssignaturer som 64-genssignatur, 70-genssignatur, IGS (invasiveness gene signatur) med flera i syftet att bättre kunna prediktera prognos och känslighet för olika behandlingar.

Finak et al har visat att SDPP (stroma-derived prognostic predictor) är en prognostisk faktor. Kristian Wennmalm fann i sin forskning att ett SDPP-kuster



Maria Bjurberg



Lars Norberg



Karin Papworth

uppvisade signifikant överlappning med basala bröstcancer. Detta är biologiskt mycket intressant och väcker frågan om tumörstromat bidrar till utvecklingen av basal bröstcancer.

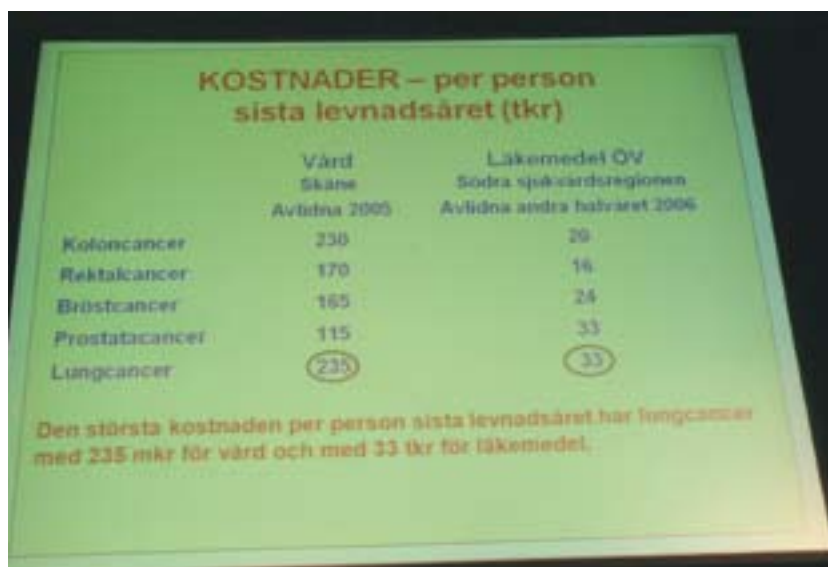
INTRESSANT UR REGISTREN

Bo Attner, civilekonom och doktorand, institutionen för kliniska vetenskaper, Lunds universitet, redovisade ett intressant registerprojekt:

Bostadsort styr överlevnad i cancer-sjukdomar i Södra sjukvårdsregionen.

I de första resultaten från undersökningen kom det fram att prognosen för kolon-, rektum- och lungcancer generellt sett var sämre för män än för kvinnor. Man fann också signifikanta skillnader i insjuknande och överlevnad beroende på bostadsort för prostata och lungcancer.

Femårsöverlevnaden i lungcancer skiljde sig på ett skrämmande sätt. I Kronoberg levde bara 4,5 procent av



Kostnad per person sista levnadsåret.

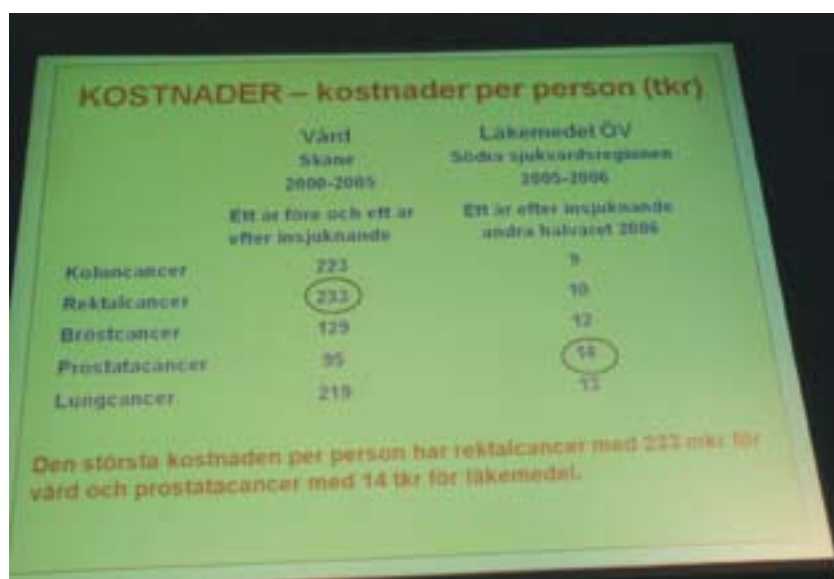
männen med lungcancer efter fem år medan i nordöstra Skåne var motsvarande siffra 16,6 procent. För kvinnor var

femårsöverlevnaden 5,3 procent och 15,6 procent. I Halland var överlevnaden anmärkningsvärt hög 26,5 procent.

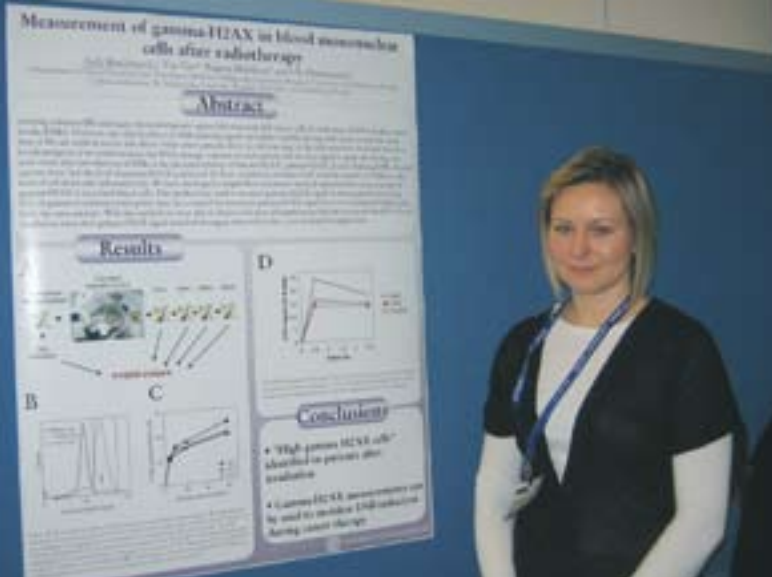
Det var betydligt färre personer som opererades för lungcancer i Kronoberg. Varför är okänt, men siffrorna är skrämmande.

Bo Attners forskningsgrupp har också tittat på kostnader för olika cancer-sjukdomar. De högsta kostnaderna för regionen var vård av prostatacancer med 405 miljoner kronor per år och läkemedel med 107 miljoner. Rektalcancer har den högst kostnaden för vård per patient med 233 000 kronor. Vård i livets slutskede kostar mest för lungcancerpatienten.

Kristian Axelsson, med kand från läkarprogrammet i Göteborg, visade på intressanta siffror över förlust av levnadsår i tumorsjukdomar i relation till incidens och mortalitet samt den relativa betydelsen av intervention. Beräkningarna har han gjort utifrån dödsorsaksre-



Kostnad per person och cancertyp.



Aida Muslimovic



Dan Lundstedt

gistret och från SCB:s siffror för förväntad överlevnad. För att kunna värdera betydelsen av olika insatser har han också studerat incidens och mortalitetsutveckling.

Det är ett viktigt arbete där man försökt konkretisera vilka tumörsjukdomar som skördar mest levnadsår. Det är också en illustration till vilka insatser i sjukvården som är mest betydelsefulla.

Lottie Barlow, Socialstyrelsen, presenterade en kvalitetskontroll av det svenska cancerregistret. Det finns en viss underrapportering, som motsvarar 3,7 procent (år 1998). Underrapporteringen gäller framför allt äldre personer och framför allt tumörer i CNS, leukemier och lymfom. Många av dessa personer var multisjuka och de flesta hade långt gången icke botbar sjukdom. För folkhälsofrågor har sannolikt inte underrapporteringen någon betydelse men i specifika forskningsfrågor kan det ha betydelse

och målsättningen måste vara att förbättra insamlingen av data.

FLER FRIA FÖREDRAG

En vaccinstudie för kolorektal-patienter väckte intresse. Gustav Ullenhag, Onkologiska kliniken, Uppsala akademiska sjukhus, visade att vaccinering med rekombinant CEA (carcinoembryonisk antigen) av recidivfria patienter som radikalopererats för en kolorektalcancer inducerade IgM-, IgA- och IgE-svar hos majoriteten av patienterna. Intressant fynd som borde leda till ytterligare studier för kartläggning om detta kan ha någon klinisk betydelse.

Gunnel Lindell, gynekolog, Karolinska universitetssjukhuset, Solna, presenterade ett mycket intressant projekt där förekomsten av HPV (humant papillomvirus) analyserats i vulvacancer och i sentinel node-körtlar. HPV förekom i 30 procent av de aktuella fallen och i hälften

av fallen fann man virus i sentinel node. Patienter med HPV-positiva tumörer hade signifikant bättre överlevnad än de med negativa tumörer. Yngre kvinnor hade bättre prognos än äldre. Om HPV spelar roll för tumörspridning är ännu så länge oklart.

Helena Lindh, Ray Clinic, Knivsta, har gått igenom ett stort patientmaterial av strålbehandlad gynekologisk cancer (Radiumhemmet). Ett frågeformulär med 351 frågor om symptom och livskvalitet har skickats till 677 kvinnor som fått strålbehandling och till 478 kvinnor i en kontrollgrupp som hämtats från befolkningsregistret. Svarsfrekvensen var 77 procent för de strålbehandlade och 72 procent hos kontrollerna. Uppföljningstiden var i medel 7,8 år.

Så många som 49 kvinnor i behandlingsgruppen (10,4 procent) besvarades av plötslig okontrollerbar tarmtömning i kläderna. Risken var tiofaldigt ökad. Man kunde också se att dosen och fältstorleken var av vikt. En dos lägre än 45 Gy och ett fält som omfattade mindre än 30 procent av rektum/sigmoideum medför minimal risk för detta för patienten så obehagliga symptom.

Mats Perman, Jubileumskliniken, Sahlgrenska universitetssjukhuset, föreläste under titeln "Död i ischemisk hjärtsjukdom tio år efter behandling av tidig bröstcancer". Det är ett ständigt aktuellt ämne. Han har identifierat kvinnor med bröstcancerdiagnos före 71 års ålder som dött i ischemisk hjärtsjukdom 10–19 år efter diagnos. Han fann 134 fall och skapade en matchad kontrollgrupp (bröstcancerpatienter i samma ålder som fallen). Hjärtat delades in i elva olika anatomiska strukturer och absorberad dos till dessa olika delar beräknades.

Summary			
	Years lost (2006)	Years "saved" (1975-2005)	Due to Change
Prostate	21.500	11.000	PSA Surgery Radiation
Breast	27.000	29.000	Mammography System therapy
Testis	323	3.400	Cis-platinum
Other	254.000	TBD	
Total	303.000	130.000	Health care and societal factors

Förlorade och vunna år och orsak.



Mötet hade också en trevlig utställning.

- Det som mäts blir gjort.
- Öppna jämförelser av väntetider medför att de kortas.
- Alla skall ha tillgång till offentligt finansierad diagnostik och behandling.
- Vården kan tillhandahållas av både privata och offentliga vårdgivare.
- Nationella riktlinjer är viktiga för en jämlik vård.
- Vårdprogram bör omfatta både privata och offentliga vårdgivare.

5-FU ENKELT OCH KOMPLEXT

Bengt Gustavsson, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg, höll en före-

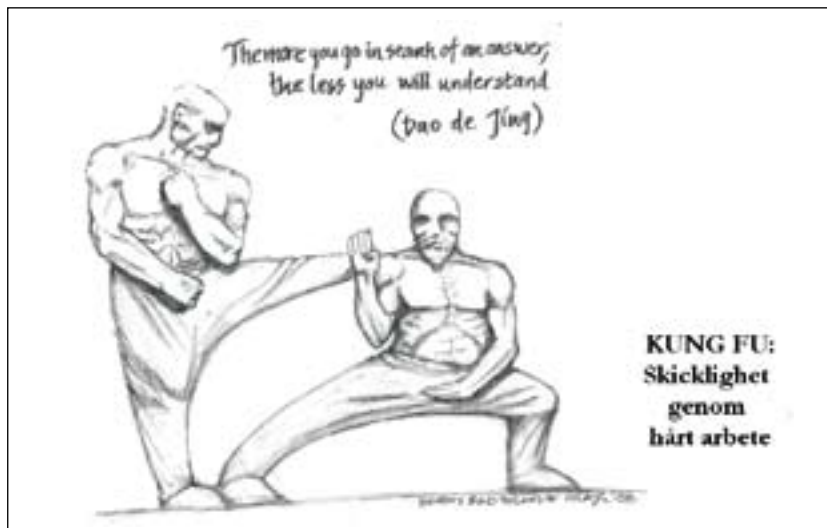
läsning "5-FU en vital 50 åring och fortfarande en central spelare". Han fick oss att inse hur otroligt komplexa verkningsmekanismer detta "enkla" preparat har. Användningen av 5-FU är omfattande. Samtidigt ligger fokus för onkologernas intresse mer på nya droger som verkar mer spännande.

En sökning på Google ger mer än två miljoner träffar på 5-FU (fluorouracil). 5-FU:s karriär började 1958, samma år som Boris Paternak fick nobelpris och som nyhetsprogrammet Aktuellt startade. Det året kom den första publikationen med resultat från patientbehandling med 5-FU. 5-FU ingår i familjen tymidylat-

syntetshämmare. De övriga är uracil, FdUrd, capecitabin och Ftorafur.

Som ensam drog har 5-FU administrerats på en rad olika sätt, bolusinjektion, kontinuerlig infusion, intraperitonealt och regionala administreringar. Den kliniska effekten i singelbehandling ligger på 10–15 procent. Tio till femton minuter efter konventionell bolusinjektion uppnås en peak med nivåer som varierar, utsöndringen är snabb, halveringstiden 10–15 minuter.

En del individer får uttalade biverkningar av samma dos som inte ger någon biverkan till andra, vilket talar för att drogen alltid borde doseras individuellt.



Bengts Gustavssons kluriga slutbild. Bengt brukar ibland kallas Kung FU

Efter en mycket grundlig genomgång av publikationer och kunskapsläget kring tymidylatsyntetashämmare avslutade Bengt Gustavsson med några kärnfrågor för framtiden:

- Vilka patienter skall inte behandlas med fluorinerade pyrimidiner?
- Hur skall man kunna undvika bi-verkningar?
- Hur skall man optimera biokemisk modulering?
- Hur kan man på ett för kliniker acceptabelt sätt prediktera behandlingseffekt?

De fluorinerade pyrimidinernas verkningsmekanismer är komplexa och beroende på val av administrationssätt kan

helt olika behandlingseffekt uppnås. Kunskaperna om dessa substanser har på senare år kommit i skymundan. Kanske behövs det 50 år till för att vi skall få svar på frågorna.

FALLPRESENTATIONER

Två fallpresentationer bjöd mötet på. Chunde Li, Radiumhemmet, Solna redogjorde för en 43 årig man med multipla ovanliga tumörer och microarray-teknikens möjligheter. Det är kanske inte så konstigt att en metastas av malignt melanom kan vara svår att skilja från ett sarkom. De har flera gemensamma genuttryckssignaturer. Vissa gemensamma molekyllärsignaturer skulle kunna tyda på samma onkologiska signalväg.

Jag själv berättade om en mycket ung man med en extremt svårdiagnostiserad ovanlig tumör, ett angiosarkom i sädesblåsan. Patienten sökte för mycket svåra smärtor i nedre delen av buken mer än 30 gånger utan att man fann orsaken. Han sov i badkaret i varmt vatten för att få smärtlindring. Det tog ett och ett halvt år innan man förstod att det inte rörde sig om prostatit och prostatahypertrofi. En magnetröntgen visade förändringar i sädesblåsan och en laparotomi gav diagnosen.

Fallet illustrerar hur tragiskt det kan bli för en patient som fått en felaktig bedömning och när en lång rad av efterföljande kollegor inte har fantasin att förstå att det är något som inte stämmer.



Bengt Gustavsson



SYMPOSIUM CANCERREGISTRET 50 ÅR

Socialstyrelsens nya generaldirektör Lars Erik Holm höll i trädarna för detta symposium. Man räknar med att registret har en 96-procentig täckning. Registret är unikt i sin storlek och kvalitet och de svenska registerhållarna är unika i sin effektivitet.

Anders Ekblom, institutionen för medicinsk epidemiologi och biostatistik, berättade om Birger Strandell som 1937 med hjälp av cancerregistret hävdade att pernicios anemi innebar en ökad risk för ventrikelcancer. En amerikansk forskare hävdade i en tvärsnittstudie att så inte var fallet. Den stackars Strandells tankar hänades och först långt senare fick han upprättelse.

Detta var ett exempel på de enorma möjligheter som cancerregistret innebär och vilken fördel svenska cancerforskare har och att det är upp till dem att utnyttja registret.

Per Hall, institutionen för medicinsk epidemiologi och biostatistik, beskrev en spännande registerstudie där man utgått från cancerregistret, flergenerationsregistret och dödsorsaksregistret. Ärver en bröstcanceropererad kvinna också prognosen för bröstcancer? Ja, det verkar fak-

tiskt så, de som har släktingar som dött i bröstcancer har större risk att själva dö i bröstcancer.

Sonja Eaker, institutionen för kirurgiska vetenskaper, Uppsala universitet, redogjorde för de speciella regler som gäller för biobankerna och cancerregistret.

INFEKTIONER OCH CANCER

Eva Kimby, hematologiska kliniken, Södersjukhuset, var moderator för ett högaktuellt symposium om infektioner och cancer.

Eva Munck Wikland, professor, öron-näsa-halskliniken, Karolinska universitetssjukhuset, Solna redovisade kunskapsläget om humant papillomavirus och cancer i tonsill. Tonsillcancer har ökat signifikant sedan 70-talet och andelen HPV-positiva har ökat från 23 procent till 68 procent. HPV-positivitet innebär bättre prognos än HPV-negativitet. Intressant var också att tungcancer i tungans mobila delar inte var associerad med HPV, till skillnad från i tungbasen.

Sten Nilsson, Radiumhemmet, Solna, berättade om data som talar för att kronisk inflammation i prostatakörteln ökar risken för prostatacancer. Proliferativ in-

flammatorisk atypi (PIA) leder till DNA-cellskada och epitelcellsdegeneration. Utvecklingen från PIA till PIN (prostatisk intraepitelial neoplas) går via nedreglering av gener som P27, NKX3 och PTEN.

Eva Kimby redogjorde för virus och lymfomsjukdomar. Här vet man mer och kunskapen om samband virus och malignitet har varit känd under lång tid för flera av de virus hon tog upp. Några exempel: HIV ökar kraftigt risken för EBV (Epstein-Barr virus) och herpesvirus 8-relaterade lymfom.

Burkitts lymfom som finns endemiskt i malariabältet i Afrika har ett starkt samband med EBV. Vid en organtransplantation kan den immunosuppression man orsakar leda till reaktivering av EBV och uppkomst av posttransplantationslymfom.

Hepatit C leder till ökad risk för indolenta marginalzonslymfom och aggressiva B-cellslymfom. Vetskapen om bakomliggande virussjukdom gör det intressant att kombinera den anticancerogena behandlingen med diverse medicamenter mot virussjukdomen.

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



14



SAN ANTONIO BRÖSTCANCERSYMPOSIUM, DECEMBER 2008

Lyckat möte med starkt nordiskt inslag

San Antonio-mötet 2008 bjöd på flera viktiga rapporter som kommer att påverka vårt sätt att hantera bröstcancer. De två viktigaste presentationerna var den svensk-finska FinXX-studien som visade stor nytta med capecitabin som komplement till taxan och antracyclin vid adjuvant bröstcancerbehandling och den efterlängttade analysen av sekventiell jämfört med kontinuerlig behandling med aromatashämmare i BIG-1-studien. Viktiga rapporter om nyttan med preoperativ MRT och effekten av zoledronsyra presenterades också. Det kan finnas anledning att diskutera justeringar av vårdprogrammen under 2009. Mötet refereras här av överläkare **Henrik Lindman**, Onkologkliniken vid Akademiska sjukhuset i Uppsala.

Den första rapporten om tilläggsnyttan av capecitabin till taxan- och antracyclinbehandling som adjuvant terapi presenterades som "late breaking news". Det var Heikki Joensuu från Helsingfors som presenterade denna studie som baserades på 1 500 patienter från Sverige och Finland. Studien, FinXX, jämförde en sekventiell standardbehandling med tre kurer docetaxel följt av tre FEC (fluorouracil, epirubicin, cyklofosfamid) med motsvarande regim men med tillägg av capecitabin i dosen 1 800 mg/kvadratmeter dagligen i 14 dagar vid samtliga sex kurer och med minskad docetaxeldos, samt exkluderad 5-Fu.

3-ÅRSRESULTATEN AV FINXX-STUDIEN

	Antal händelser		Hazard ratio (95% CI)	P-värde
	XT→CEX (n=751)	T→CEF (n=745)		
Återfall/Död totalt	54 (7,2%)	80 (10,7%)	0,66 (0,47–0,94)	0,020
Fjärrmetastaser	42 (5,6%)	72 (9,7%)	0,64 (0,45–0,91)	0,014
Lokoregionala recidiv	5 (0,7%)	12 (1,6%)		
Död totalt	27 (3,6%)	41 (5,5%)	0,66 (0,40–1,07)	0,089
Död av bröstcancer	18 (2,4%)	35 (4,7%)	0,51 (0,29–0,90)	0,021

Tabell 1.

Treårsuppföljningen visade en stor fördel för de patienter som erhöll capecitabin vad gäller minskad risk för återfall (HR=0,66; p=0,02) (tabell 1). Skillnaden var ännu mer markant avseende bröstcancerspecifik överlevnad (HR=0,51; p=0,02). Intressant nog visar subgruppsanalysen att all nytta tycks finnas hos de HER2-negativa patienterna.

Frågan är vad denna medelstora studie med relativ kort uppföljning kommer att innebära för riktlinjerna för adjuvant cytostatikabehandling. Behandlingsavbrotten på grund av toxicitet var betydligt vanligare i capecitabin-armen, vilket också måste vägas in när behandlingen skall införas.

En viktig studie för att besvara frågan om taxaner och antracykliner skall ges i kombination eller sekventiellt var BCIRG 005 som baserades på 3 298 lymfkörtelpositiva patienter. Man jämförde sex TAC (docetaxel, doxorubicin, cyklofosamid) med fyra AC följt av fyra docetaxel där den sistnämnda behandlingen således innehöll lägre totaldoser av samtliga cytostatika givet under sex veckor längre tid. Studien visade närmast exakt samma utfall för båda armarna efter fem år både vad gäller återfallsfrihet och total överlevnad (78,9 procent jämfört med 78,6 procent respektive 88,1 procent jämfört med 88,9 procent, siffran för TAC först).

Naturligtvis skiljde sig biverkningarna med mer hematologisk toxicitet, men mindre icke-hematologiska biverkningar för TAC. Slutsatsen var att skillnaden mellan sekvens och kombina-

tionsbehandling är mycket liten, men man kan tycka att det för oss är ett problem att man gav åtta kurer i sekvensbehandlingen jämfört med de sex som är vanligare i Europa.

Ytterligare en ny större cytostatikastudie av betydelse presenterades. Det var en tysk studie, EC-Doc, på 2 011 körtelpositiva kvinnor som jämförde sex FE₁₀₀C med fyra E₉₀C följt av fyra docetaxel. Inte oväntat gick det bättre för gruppen som erhölet docetaxel med en

Det är den första studien som direkt jämför sekventiell behandling med kontinuerlig behandling med aromatashämmare eller tamoxifen. Man har här också för första gången provat "omvänd sekvens" det vill säga letrozol före tamoxifen i en av armarna, vilket många har känt är den mest logiska följden.

Man presenterade först en ren jämförelse mellan fem års letrozol och tamoxifen (4 922 patienter) där intention-to-treat-analysen tyvärr "kontaminerats" av

"En av de mest omdiskuterade rapporterna under 2008 var ABCSG-12-studien som presenterades på ASCO."

uppskattad absolutvinst för återfall på fyra procent efter fem år och en motsvarande överlevnad på 94,8 procent jämfört med 92,6 procent (p=0,04). Dock fanns det märkligheter som att nästan 20 procent av patienterna i kontrollarmen exkluderades därför att de fick klassisk CMF (cyklofosamid, metotrexat, fluorouracil) i stället för FEC och att den rapporterade incidensen för febril neutropeni endast var 0,5 procent för båda armarna!

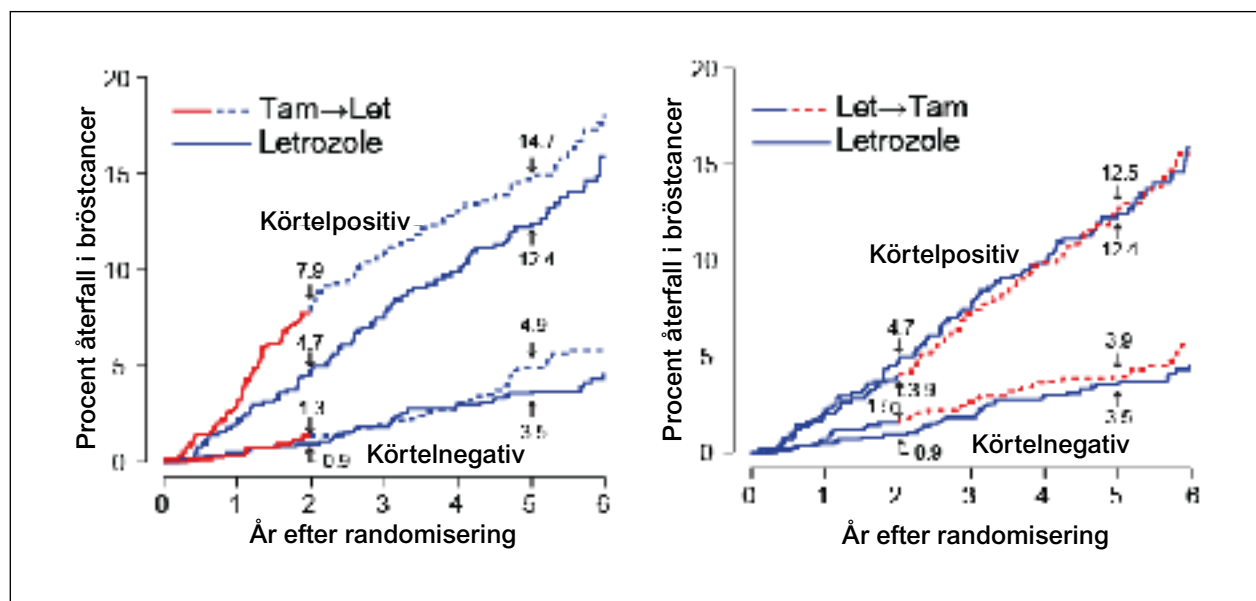
ADJUVANT ENDOKRIN BEHANDLING

En mycket efterlängtat slutlig rapport från BIG 1-98-studien presenterades av Henning Mouridsen från Köpenhamn.

många skiften till letrozol för patienter i tamoxifenarmen. För återfall var HR 0,88 (p=0,03) och totalöverlevnad 0,87 (p=0,08). När man uteslöt tamoxifenpatienter när de skiftat till aromatashämmare, vilket sannolikt är mer biologiskt intressant, förbättrades siffrorna till 0,84 respektive 0,81.

Det är siffror som ligger i nivå med det förväntade, med en knapp 20-procentig minskning för risk för återfall. Den intressanta analysen av sekvensbehandling visade att det tycks vara sämre att ge tamoxifen före letrozol jämfört med enbart letrozol i fem år med en absolutskillnad för återfall på 2,3 procent för körtelpositiva efter fem år. Om man däremot

RESULTAT AV SEKVENTIELL BEHANDLING I BIG1-98-STUDIEN



Figur 1. BIG 1-98 resultat av sekventiell behandling uppdelat i "traditionell" sekvens (Tam -> Let) och "omvänd" sekvens (Let -> Tam). I båda diagrammen har man delat upp patienterna i lymförtäta respektive -negativa.

börjar med aromatshämmare var effekten likvärdig med fem års behandling med aromatshämmare (figur 1).

Den logiska slutsatsen måste bli att vi skall ändra vårdprogrammen för postmenopausala kvinnor till förmån för den teoretiskt sett bättre "omvända sekvensbehandlingen" med initial aromatshämmare följt av tamoxifen som ju minskar risken för kumulativa biverkningar och som är kostnadseffektivt.

Den sannolikt sista riktigt stora aromatshämmarstudien, TEAM, presenterades. Man jämförde tamoxifen med exemestan från start och inkluderade 9 775 patienter. På grund av resultat från tidigare studier ändrades designen år 2004 så att patienter på tamoxifen skiftade till exemestan efter 2,5–3 år. Här rapporterades endast jämförelsen av initial behandling med tamoxifen och exemestan med en medianuppföljning på 2,75 år. Inte oväntat sågs fördel med exemestan med HR 0,89 för återfall (p=0,12) och HR 0,81 för fjärrecidiv (p mindre än 0,03). Om man uteslöt patienter som inte påbörjat någon behandling blev HR 0,83 (p=0,02) för återfall, vilket är snarlikt resultatet från BIG 1-98. Slutanalysen för studien, då man således jämför exemestan fem år mot tamoxifen följt av exemestan, planeras att genomföras senare i år.

STÖD FÖR ABCSG-12-STUDIEN

En av de mest omdiskuterade rapporterna under 2008 var ABCSG-12-studien som presenterades på ASCO. Man fann där oväntat att zoledronsyra givet som osteoporosprofylax (fyra mg intravenöst två gånger per år) klart minskade risken för återfall av bröstcancer. I San Antonio presenterades två studier som stödjer fynden i ABCSG-12.

I ZO-FAST gavs letrozol till 1 064 postmenopausala kvinnor. Hälften erhöll zoledronsyra två gånger per år medan den andra hälften fick "fördröjd" be-

för de som fick behandlingen initialt. Precis som i ABCSG-12 kunde man vid treårsuppföljningen se färre återfall i gruppen som behandlats med zoledronsyra initialt (HR 0,59; p=0,03). Antalet fjärrecidiv var 20 respektive 30 för gruppen som fått initial respektive fördröjd behandling med zoledronsyra.

Den andra studien som stödde en kliniskt meningsfull antitumoral effekt av zoledronsyra var en delrapport från den stora AZURE-studien där man skall studera effekten av zoledronsyra adjuvant på stadium II- och stadium III-pa-

"BIG 1-98-studien är den första studie som direkt jämför sekventiell behandling med kontinuerlig behandling med aromatshämmare eller tamoxifen."

handling med zoledronsyra vid tecken på osteoporos eller vid en icke-traumatisk fraktur. Endast 20,5 procent av patienterna i den fördröjda armen erhöll zoledronsyra.

En tydlig skillnad i benträthet sågs mellan grupperna, men andelen frakturer var nästan samma; 6 procent i den fördröjda armen jämfört med 5 procent

patienter. Här presenterades den lilla undergrupp på 205 patienter som erhöll neoadjuvant behandling. Denna retrospektiva analys visade att den genomsnittliga tumörstorleken vid operation var signifikant mindre (28 mm jämfört med 42 mm) och andelen med patologisk komplett remission var högre (11 procent jämfört med 6 procent) för pa-



Henning Mouridsen

tienter som erhöill zoledronsyra var tredje till fjärde vecka parallellt med cytostatika.

Frågan är om tiden redan är mogen att vara mer generös med zoledronsyra vid adjuvant behandling av bröstcancer? Att effekt tycks finnas vid så pass gles behandling som var sjätte månad är mycket intressant och ökar förstås våra möjligheter att ge behandlingen till en större patientgrupp än i dag.

HER2-POSITIV BRÖSTCANCER

En intressant randomiserad studie av kombinationen lapatinib plus letrozol jämfört med enbart letrozol som första linjens hormonbehandling för metastaserad hormonreceptorpositiv bröstcancer presenterades. Man fann inte oväntat en signifikant fördel för kombinationen för de 219 patienter som hade HER2-positiv bröstcancer. Mediantid till progress var 3,0 månader jämfört med 8,2 för kombinationen och objektiv respons (OR) sågs hos 15 procent jämfört med 28 procent ($p=0,02$). Inte oväntat sågs ingen tilläggsnytta för HER2-negativa patienter.

Denna studie bör närmast jämföras med den tidigare rapporterade TanDem-studien där trastuzumab kombinerades

med anastrozol på motsvarande patientgrupp ($n=207$). Där fann man en progressionsfri tid på 4,8 månader och OR på 20 procent jämfört med 2,4 månader och 7 procent för de som enbart fick anastrozol.

Resultaten antyder att lapatinib som tillägg till aromatashämmare ur effektsynpunkt kan vara ganska likvärdigt med trastuzumab. I första hand skiljer hanteringen (tablett i stället för infusion) och biverkningar. En direkt jämförande studie känns viktig.

En effektanalys av den neoadjuvanta NOAH-studien presenterades med en inte oväntad signifikant fördel för tillägg med trastuzumab för HER2-positiva (228 patienter av totalt 327). Andel återfall eller död inom tre år var 30 procent jämfört med 47 procent för de som inte erhöill trastuzumab (HR 0,56; $p=0,006$).

I den HER2-negativa gruppen var motsvarande siffra 33 procent. Andelen patologisk komplett remission vid operation har tidigare rapporterats och var hela 43 procent hos de HER2-positiva som erhöill trastuzumab jämfört med 23 procent i kontrollarmen. Motsvarande siffra för HER2-negativa var 17 procent. En intressant iakttagelse är att det även i denna

studie gick bra att ge antracykliner och trastuzumab samtidigt neoadjuvant.

Ett par rapporter om den prognostiska betydelsen av HER2-positivitet vid små tumörer presenterades också. En retrospektiv rapport från Skottland som omfattar 367 patienter visade en femårsöverlevnad för körtelnegativa grad 1- och grad 2-tumörer på 68 procent för HER2-positiva patienter jämfört med 96 procent för HER2-negativa och med den största relativa skillnaden för tumörer under 20 mm.

Ett arbete från MD Andersson med 1 369 patienter studerade tumörer under 10 mm, varvid man i en multivariatanalys kunde rapportera en femfaldigt relativt ökad risk för fjärrecidiv efter fem år för de HER2-positiva (HR 5,19; p mindre än 0,0001). Totalt drabbades 22 procent av dessa patienter av återfall inom fem år. Båda studierna konkluderade att ingen HER2-positiv patient kan anses som lågrisk för återfall och att man bör överväga adjuvant trastuzumab för dessa grupper.

PREOPERATIV MR-BRÖST

De senaste åren har man diskuterat nyttan av preoperativ MR-bröst för att bätt-



POSTERPRESENTATIONER FRÅN SVERIGE

Signe Borgquist	Prognostisk betydelse av HMG-CoA
Piiha-Lotta Jerevall	Prediktiv nytta av HOXB13 vid tamoxifenbehandling
Nina Saarinen	Påverkan av VEGF-utsöndringen av enterolakton och genistein
Wenjing Zhou	Tidpunkten för p53-mutationer bröst-cancerutvecklingen
Ulla Wilking	Förändringar av HER2-uttrycket under bröst cancerutvecklingen
Håkan Olsson	Recessivt ärftlighets mönster vid lobulär cancer
Ulrika Nilsson	Antiangiogenetiska effekter av tamoxifen via angiogenin
Barbro Linderholm	Prognostisk betydelse av VEGF vid trippel-negativ bröstcancer
Lisa Rydén	Prognostisk betydelse av VEGF2 vid trippel-negativ bröstcancer
Fredrika Killander	Långtidseffekten av strålbehandling efter mastektomi
Sara Rundquist	Prediktiv betydelse av AIB1 vid tamoxifen-behandling
Marie Klintman *	Prognostisk nytta av Ki-67 Prediktion av respons med TIMP-1 vid cytostatikabehandling
Anthola Koliadi	Prognostisk betydelse av Cyklin B
Jessica Frisk	Akupunktur jämfört med hormon-behandling mot klimakteriesymptom

* Försteförfattare på två postrar

re finna patienter som är i behov av utökad kirurgi primärt och på så sätt minska risken för reoperation eller lokalrecidiv. Denna idé har i huvudsak baserats på retrospektiva fynd som visar att patienter som genomgått MR oftare mastektomeras primärt och har färre reoperationer och lokalrecidiv.

Nu presenterades den prospektiva engelska studien COMICE som inkluderade 1 625 patienter med planerad sektorresektion där hälften randomiserades till preoperativ MRT. Primär målsättning var att studera andel reoperationer inom sex månader. Öväntat fann man samma andel reoperationer i båda grupperna (19 procent) och ingen minskning av recidiv (6,1 procent i MRT-gruppen jämfört med 3,5 procent) trots fler mastektomier i MRT-gruppen (13 procent jämfört med 9 procent).

Således drog man slutsatsen att det inte finns någon uppenbar nytta med

preoperativ MR för denna patientgrupp. Man uteslöt dock inte en tilläggsnytta för patienter med större tumörer eller vid lobulär cancer.

NORDISKA INSLAG

Utöver presentationerna av FinXX och BIG 1-98 hade vi en ytterligare nordisk talare i Bent Eljertsen från Köpenhamn som presenterade en analys av det prediktiva värdet av TOPO2A (topoisomeras II-alfa) och TIMP-1 (metallopeptidase inhibitor 1) vid antracyklinbehandling. Den baserades på den danska delen i den dansk-svenska studien DBCG 89D där FEC visade sig vara bättre än CMF.

Tesen var att man med antingen över- eller underuttryck av TOPO2A (FISH-teknik) eller med TIMP-1-negativitet (immunohistokemi) skulle identifiera de patienter som har nytta av antracykliner. Dessa patienter utgjorde 43 procent av alla patienter i studien och man såg i en

multivariatanalys att all fördel för FEC-behandling tycks finnas i denna patientgrupp (HR 0,48 för återfall, och HR 0,54 för överlevnad (p mindre än 0,0001 respektive p=0,004).

Således skulle man med hjälp av dessa analyser kunna identifiera en relativt stor grupp patienter där antracyklinbehandling är särskilt viktig (med så kallat responsiv T2-profil). Förändringar av genen TOPO2A har tidigare antytts vara en prediktiv faktor för antracyklinbehandling och med TIMP-1 utökas andelen patienter lämpliga för antracykliner betydligt och kan vara ett viktigt steg mot mer skräddarsydd behandling. Dock bör fyndet valideras på ytterligare patientmaterial.

För övrigt presenterade fjorton deltagare från svenska universitet poster där flertalet gällde olika biomarkörer (se textruta).

HENRIK LINDMAN, ÖVERLÄKARE, ONKOLOGKLINIKEN, AKADEMISKA SJUKHUSET, UPPSALA



ERBITUX®
CETUXIMAB

Blocks EGFR – opens new options

A new era in therapy for mCRC

ERBITUX – Now approved for 1st line

Merck Serono Oncology | *Combination is key*

ERBITUX® (cetuximab) (L01XC06) Rx, EF är en monoklonal antikropp mot EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor). Produktresumé uppdaterad november 2008.

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

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

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

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

SCET08.01.02

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

MERCK
SERONO

American Society of Hematology 6–9 december 2008

FOKUS PÅ MYELOM I SAN FRANCISCO

Liksom de senaste åren var det stort fokus på myelom och de nu nya gamla drogerna thalidomid, bortezomib och lenalidomid på ASH-mötet i San Francisco. Dock är det fortfarande oklart när under sjukdomsförlopp och i vilka kombinationer eller sekvenser de nya och gamla myelomläkemedlen har störst värde, skriver överläkare **Kristina Carlson**, hematologen, Akademiska sjukhuset i Uppsala, som här refererar mötet.

American Society of Hematology (ASH) höll sitt 50:e årliga möte i San Francisco 6–9 december 2008. 50-årsjubileet uppmärksammades med sessionsen "Pionjärer inom hematologin" och varje educational session inleddes med en introduktion där ordföranden gav en kort resumé över milstolpar inom området de senaste 50 åren. Utbudet var stort och många sessioner gick parallellt. Att fånga det nya och spännande med potentiellt värde för det kliniska vardagsarbetet var inte lätt. Vad som presenteras här är några axplock med fokus på malign hematologi.

AKUT MYELOISK LEUKEMI, AML

Årets Ham Wasserman-föreläsning hölls av Bob Löwenberg, Erasmusuniversitetet, Rotterdam, Nederländerna. Nya data om cytogenetiska och molekylära avvikelser och dess prognostiska värde vid AML presenterades. CEPBA-mutation ses hos 5–10 procent AML-patienter vid diagnos

och förknippas med god prognos. Fortsatta studier i Löwenbergs grupp talar för att CEPBA som "god prognos"-faktor gäller patienter med dubbel mutation och inte de med enkel mutation. NPMI-mutation är en annan "god prognos"-markör som ses hos cirka 35 procent av patienterna vid diagnos, dock har cirka 20 procent av AML-patienterna både NPMI-mutation och FLT3-ITD-mutation vid diagnos, där FLT3-ITD är förknippad med dålig prognos. Nya data talar nu för att samtidig förekomst av mutationerna NPMI och FLT3-ITD placerar patienterna i en intermediär riskgrupp.

Komplex karyotyp och deletioner på kromosom 5 och kromosom 7 har traditionellt accepterats som markörer för dålig prognos. En ny studie (AML-patienter yngre än 60 år) talar för att dålig prognos framför allt är kopplad till autosomal monosomi vilken som helst (inte specifikt kromosom 5 eller 7) och inte till "komplex karyotyp". Bob Löwenbergs förslag på definition av







"monosomal karyotyp" som prognosfaktor är: "minst två autosomala monosomier alternativt en autosomal monosomi i kombination med en eller flera strukturella cytogenetiska avvikelser".

Hos vuxna har nyligen visats att tio procent av patienter med normal karyotyp har mutation i WT1-genen, vilket är prognostiskt ogynnsamt. Hollink et al presenterade tyska barndata med snarlika fynd. I 12 procent av prover (35 av 298) tagna vid diagnos påvisades minst en variant av mutation i WT1-genen. Hos barn med normal karyotyp sågs mutationen hos 22 procent. Barn med påvisad mutation hade signifikant sämre femårsöverlevnad än barn utan mutation (35 jämfört med 66 procent) och i multivariatanalys (inkluderande ålder, totalt antal vita blodkroppar vid diagnos, cytogenetik, FLT3-ITD-mutation och stamcellstransplantation) kvarstod WT1-mutation som oberoende ogynnsam riskfaktor.

Den polska AML-gruppen presenterade data från ALG AML 1/2004-studien, en fas III-multicenterstudie där 673 vuxna (18–60 år) med obehandlad AML inkluderats från augusti 2004 till maj 2008. Randomisering skedde mellan DAF (daunorubicin, ara-C, fludarabin), DAC (C=cladribin) och DA. Analys av data efter median två års uppföljning visar ökad total överlevnad för DAC-gruppen jämfört med DA (51 respektive 39 procent) utan ökad toxicitet, däremot noteras ingen signifikant skillnad i total överlevnad med fludarabintillägg jämfört med DA enbart.

Återfall är ett problem både efter konventionell cytostatikaterapi och efter allogen stamcellstransplantation vid AML. I klinisk vardag saknas för närvarande metod att mäta MRD (minimal residual disease) hos cirka 65 procent av patienterna. Mer än 75 procent av AML-patienterna överuttrycker wild-type WT1-genen, det vill säga kvantifiering av denna skulle kunna användas för MRD-bestämning.

John Liu-Yin et al presenterade data från 416 AML-patienter med ökat uttryck av wild type WT1-genen och som deltagit i UK MRC AML-15-studien. WT1 kvantifierades med PCR (polymerase chain reaction), ABL-genen användes som referens. I en multivariatanalys var log reduktion av WT1-transkriptas

efter induktionsterapi och antal kopior av transkript i perifert blod efter cytostatikaterapi de starkaste prognostiska faktorerna för total överlevnad, leukemifri överlevnad och återfall.

En tänkbar orsak till cytostatikaresistens vid AML är adhesion av AML-blastceller till benmärgsstroma. Flera receptorligand-par finns, paret CXCR4-receptor och SDF-1-ligand (stroma derived factor 1 α) anses spela en central roll för normala celler och leukemicellers "homing" i benmärgen. AML-blastceller uttrycker CXCR4. Plerixafor, som nu registrerats för stamcellsmobilisering i USA, blockerar reversibelt CXCR4-SDF-1-bindningen. I prekliniska studier har

tan alla patienter under induktionsfasen. Under konsolideringsfasen sågs grad 3–4 toxicitet hos 45 procent av patienterna, förutom cytopeni och infektion sågs här även leverpåverkan och allergi till följd av aspariginasbehandling, vilken dock bedömdes vara genomförbar även i denna äldre patientpopulation.

Italienska gruppen rapporterade resultat från GINEMA LAL1205-protokollet enligt vilket patienter 18 år eller äldre med Ph-positiv ALL behandlats med dasatinib 70 mg x 2 i 12 veckor, metotrexat intratekalt vid två tillfällen samt initialt även tillägg av kortison. Samtliga 34 evaluerbara patienter uppnådde komplett hematologisk remission.



Återfall är ett problem både efter konventionell cytostatikaterapi och efter allogen stamcellstransplantation vid AML."

visats att plerixafor kan bryta bindningen mellan AML-blastceller och stroma och därmed göra leukemicellerna känsliga för cytostatika. På en poster visade G Uy et al från Washington School of Medicine, Saint Louis, hur man i en fas I/II-studie på AML-patienter i relaps fått en måttlig mobilisering (dubbling) av blastceller till blodet med toppvärde 6–8 timmar efter en subkutan injektion av plerixafor. I studien gavs plerixafor dagligen fyra timmar före cytostatikaadministrering.

AKUT LYMFATISK LEUKEMI, ALL

Europeiska vuxen-ALL-arbetsgruppen rapporterade utfall för 54 patienter med Ph-negativ ALL som behandlats enligt äldre EWALL-protokoll mellan januari 2007 och augusti 2008. Patienternas medianålder var 66 år (56–73 år), 40 av dem kunde utvärderas med avseende på terapisvar. 85 procent uppnådde komplett remission och sannolikheten att förbli i komplett remission efter ett år var 49 procent.

Grad 3–4 toxicitet, framförallt cytopeni och infektion, uppträdde hos näs-

Remission på MRD-nivå uppnåddes snabbare vid p190+ (dag 43) än vid p210+ (dag 84).

KRONISK LYMFATISK LEUKEMI, KLL

Den tyska gruppen (GCLLSG) rapporterade resultatet från en fas III-studie (CLL8), i vilken tidigare obehandlade patienter med avancerad KLL erhållit FC (fludarabin, cyklofosfamid) alternativt FCR (R=rituximab) som förstalinjens terapi. Studien är en multinationell, multicenterstudie med inklusionskriterierna behandlingskrävande avancerad KLL, gott fysiskt status och kreatinin clearance högre än 70 ml/min. Från juli 2003 till mars 2006 inkluderades 817 patienter, varav 5 procent i Binet stadium A, 64 procent i stadium B och 32 procent i stadium C.

Analys hade nu utförts juni 2008. Medianuppföljning var då 25,5 månader. 761 patienter var evaluerbara. Målsättning var att ge 6 FC alternativt FCR-kurer, i praktiken gavs i medeltal 5,2 FCR- och 4,8 FC-kurer. I FCR-armen var CR, ORR och PFS signifikant högre efter två år än i FC-armen (CR 52 jämn-



"Hos vuxna har nyligen visats att tio procent av patienter med normal karyotyp har mutation i WT1-genen, vilket är prognostiskt ogynnsamt."

fört med 27 procent, ORR 95 jämfört med 88 procent, PFS 76,6 jämfört med 62,3 procent), däremot sågs ingen signifikant effekt på överlevnad.

Den största effekten av FCR sågs hos patienter i Binet stadium A och B. Mer uttalad neutro- och leukopeni sågs i FCR-armen, men detta resulterade inte i signifikant fler allvarliga infektioner.

MYELOM

En uppdaterad uppföljning av VISTA-studien presenterades av J Miguel, Salamanca, Spanien. VISTA-studien är en multinationell fas III-studie i vilken 682 tidigare obehandlade myelompatienter med en medianålder på 71 år randomiserats mellan MP (melfalan, prednisolon) och MP plus bortezomib (VMP). Med en medianuppföljning på 25,9 månader kunde man nu visa en överlevnadsfördel för VMP. Uppskattad treårsöverlevnad är 72 respektive 59 procent. Vid uppdateringen registrerades behandlingskrävan-

de recidiv hos 57 procent i MP-armen och 38 procent i VMP-armen.

Av de patienter som behandlats med bortezomib för recidiv har 55 procent svarat i MP- och 39 procent i VMP-armen. Hos patienter i VMP-armen som drabbats av polyneuropati hade denna helt gått i regress hos 60 procent efter median 5,7 månader.

Den holländska Hovongruppen presenterade slutgiltiga data från sin randomiserade fas III-studie MP jämfört med MPT (Hovon 49-studien). Inklusion startade 2002. Studien avbröts i förtid, efter att resultatet från två andra randomiserade likartade studier publicerats, 344 av planerade 420 patienter hade då inkluderats. Primary endpoint för studien var EFS (event-free survival) och PFS (progression-free survival).

I studien inkluderades patienter över 65 år med tidigare obehandlat myelom, minst stadium IB. Randomisering skedde mellan fem dagar MP var fjärde vecka

(MP) och MP med tillägg av thalidomid 200 mg/dag (MPT). Max åtta kurer MP planerades. När terapisvar erhållits och platåfas uppnått gavs patienter i MPT-armen thalidomidunderhåll 50 mg/dag till progress.

EFS var signifikant längre i MPT-armen (13 månader jämfört med 9 månader) och PFS efter två år var signifikant högre i MPT-armen (32 jämfört med 12 procent). Ingen skillnad i total överlevnad sågs mellan de två regimerna. Toxiciteten (grad 2–4) var signifikant högre i MPT-armen (88 jämfört med 60 procent), skillnaden betingades framför allt av neurotoxicitet grad 2–3. Efter sex MP-cykler behandlades endast 28 procent av patienterna i MPT-armen med fulldos thalidomid.

Hovongruppen presenterade också den slutliga analysen av fas III-högdosstudien Hovon-50 i vilken randomisering skett mellan VAD (vincristin, adriamycin, dexametason) och TAD (thalidomid, adriamycin, dexametason) 200 mg dag 1–28 givet som induktionsterapi före högdos melfalan. Efter högdosbehandling gavs underhåll – interferon (IFN) tre miljoner enheter tre gånger i veckan i VAD-armen och thalidomid 50 mg i TAD-armen.

Totalt 556 patienter inkluderades mellan november 2001 och maj 2005. Nittiosex kom aldrig till högdos (ingen skillnad mellan grupperna) och 109 lämnade protokollet när de erhöill RICT efter HDM. 34 procent startade planerat interferonunderhåll varav 23 procent avbröt på grund av toxicitet och 57 procent startade planerat thalidomidunderhåll av vilka 63 procent slutade på grund av toxicitet. Ingen skillnad i överlevnad sågs mellan VAD och TAD (62 jämfört med 59 månader) men i TAD-armen var responsfrekvensen högre liksom progressionsfri överlevnad (25 jämfört med 33 månader).

Huruvida thalidomid har värde som underhållsbehandling är en av de frågor som ställts i MRC Myeloma IX-studien. Data presenterades av G Morgan. Totalt 820 patienter har inkluderats i studien 2003–2008, intensivbehandlade patienter (median 59 år) har randomiserats mellan CTD (cyklofosfamid, thalidomid, dexametason) och CVAD (cyklofosfamid, vincristin, adriamycin, dexametason) före högdos melfalan och icke högdosbehand-

lade patienter (median 73 år) har randomiserats mellan MP och CTD.

Efter induktionsbehandling har såväl intensiv- som icke intensivbehandlade patienter randomiserats mellan inget underhåll alternativt thalidomid 100 mg/dag till relaps. Underhållsbehandling har startat 100 dagar efter högdos melfalan respektive direkt efter avslutad induktionsterapi i icke intensivbehandlad arm. I hela gruppen sågs en icke signifikant förlängning av progressionsfri överlevnad vid thalidomidunderhåll. I subgruppen intensivbehandlade patienter med sämre än VGPR efter högdos melfalan blev progressionsfri överlevnad signifikant högre i thalidomidarmen. Ingen effekt på total överlevnad sågs.

Vid subgruppsanalys med avseende på utfall relaterat till cytogenetik note-

rades signifikant sämre total överlevnad (HR 4,5) för del 17p-patienter randomiserade till underhållsbehandling. Gruppen var liten (30 patienter) men studieansvariga drar slutsatsen att det är viktigt att identifiera del 17p-patienter så att dessa inte ges underhållsbehandling med thalidomid.

ÖVERVIKT OCH ÖVERLEVNA

BMI (body mass index) ökar stadigt i befolkningen. Vid en postersession presenterades en retrospektiv sammanställning från CIBMT (1995 till 2003). Hur BMI påverkar utfall av primär högdos-terapi vid myelom hade studerats hos 1 087 patienter med följande BMI-fördelning: 18,5–24,4 (27 procent), 25–29,9 (43 procent), 30–34,9 (18 procent) mer än 35 (11 procent). Majoriteten av pa-

tienterna hade erhållit högdos melfalan, 149 hade behandlats med högdos melfalan och helkroppsbestrålning. Given melfalandos relaterad till aktuell vikt var lägre hos feta. De feta patienterna (BMI högre än 30) var signifikant yngre och hade vid diagnos mindre allvarlig myelomsjukdom.

Ingen relation mellan BMI och progressionsfri överlevnad eller total överlevnad kunde påvisas i hela materialet, men feta patienter som erhållit högdos melfalan i kombination med helkroppsbestrålning hade längre progressionsfri överlevnad. Slutsats av analysen är att övervikt/fetma inte utgör exklusionskriterium för högdos melfalan samt att strategin att anpassa melfalandos till korrigerad kroppsvikt inte tycks försämr

KRISTINA CARLSON, ÖVERLÄKARE, DOCENT, VO HEMATOLOGI, AKADEMISKA SJUKHUSET



multiferon®

human leukocyte interferon-alpha

Six α -subtypes in play

- Sex interferon α -subtyper: $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 8$, $\alpha 10$, $\alpha 14$, $\alpha 21$ ¹
- Potential för synergier mellan flera subtyper^{2,3}
- Låg risk för resistensutveckling^{3,4}
- Nu som förfylld spruta med reducerad nåldiameter och specialslipning för optimal hudpenetration och minskad smärta

Multiferon® humant leukocyt interferon-alfa.

Indikationer: Malignt melanom; Adjuvant behandling av högriskpatienter med kutant melanom, stadium IIb-III, efter initialt 2 cykler av dacarbacin (DTIC). Andra indikationer: Behandling av patienter, som initialt svarat på behandling med rekombinant interferon-alfa men uppvisar terapivikt, sannolikt orsakad av neutraliserande antikroppar.

För fullständig information samt priser och förpackningsstorlekar se www.fass.se. Senaste översynen av informationen 2008-01-30.

Referenser: 1. Stadler, R., et al. Acta Oncologica 2006;45:389-399. 2. Yamamoto, S., et al. Hepatology Research. 2002;24:99-106. 3. Ruuth et al. Anticancer research 2007;27:2109-2114. 4. Santantonio T et al. Journal of Hepatology 2006;45:758-761.



SWEDISH ORPHAN
INTERNATIONAL

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

15

16

17

18

sista sidan

19