

Onkologi i sverige •

den oberoende
tidningen för
svensk cancervård

HÄLSOEKONOMI

**HÄLSOEKONOMISKA UTVÄRDERINGAR
– ETT NÅLSÖGA ÄVEN FÖR ONKOLOGIN**

KLINIKEN I FOKUS

**ONKOLOGEN I SUNDSVALL
– VÅRDEN NÄRMARE MED DIGITAL ROND**

HEMATOLOGI

**ANTAL BEHANDLINGSLTERNATIV FÖR
KRONISK MYELOISK LEUKEMI ÖKAR**

FORSKNING

**P53 MÅLTAVLA FÖR NY
CANCERBEHANDLING**



Onkologidagarna: Det första vårtecknet

Så är det äntligen dags för årets Onkologidagar.

I år står Sundsvall som värd med en engagerad programkommitté härfordrad av kollegerna Lena Carlsson, Lars Franzén och Roger Henriksson. Det är sjätte året i rad som Svensk Onkologisk Förening (SOF) arrangerar dessa dagar.

Det är min övertygelse att detta sätt att mötas spelar en viktig roll för svensk cancersjukvård. Inte minst som ett forum för diskussion och debatt och utbyte av nya idéer, men också som en viktig multidisciplinär mötespunkt.

Inte oväntat upptas en stor del av årets program av övergripande frågor runt den svenska cancervården. De frågor som speciellt förs fram i rampljuset är kostnaden för cancerläkemedel, utarbetandet av nationella riktlinjer för de stora tumörgrupperna, den pågående utredningen om vertikala prioriteringar inom cancervården och en nationell cancerplan.

Man kan spontant reflektera runt dessa brännande aktuella spörsmål.

Är det verkligen så att vården för de svagaste och sjukaste i landet behöver utsättas för prioriteringsdiskussioner över huvud taget? Borde inte kostnaderna för denna typ av vård vara undantagna all form av snöd ekonomisk kalkylering?

Svaret på dessa frågor är sannolikt både ja och nej. Med utgångspunkt från den sammanställning ("A pan-European comparison regarding patient access to cancer drugs") som helt nyligen gjorts av Nils Wilking och Bengt Jönsson kan noteras att kostnaderna för cancerläkemedel år 2004 uppskattades till cirka 1 miljard kronor. Denna kostnad utgjorde 3,5 procent av den totala kostnaden för läkemedel i landet, det vill säga en förvånansvärt låg andel.

Lika iögonfallande låg var kostnaden för den totala cancer vården i Sverige. Den uppskattas till cirka 7 procent av den totala sjukvårdskostnaden – en siffra som stämmer väl överens med innehållet i SBU:s cytostatikautredning 2001. Även om kostnaden för cancersjukvården således är förhållandevis låg i relation till övriga sjukvårdskostnader tror jag att det är av vikt att föra en transparent och förutsättningslös diskussion om modum prioriteringsutredningen.

Först då kan vi som profession och som den enskilde patientens talesman och advokat föra en trovärdig och kon-

struktiv diskussion med politiker och beställarorganisationer runt faktiska kostnader och allokering av ekonomiska medel till cancersjukvården. Först då kan vi också föra en prioriteringsdiskussion värd namnet, där kostnaderna för denna vård ställs i relation till notan för landet Sveriges många välfärdsrelaterade sjukdomar.

I dag lever cirka 150 000 personer i Sverige med någon form av cancerdiagnos. En del av dessa personer är botade från sin sjukdom medan andra inte kan göra något annat än att leva med den.

Drygt 21 000 personer (motsvarande cirka 40 procent av alla nydiagnostiserade cancerfall per år) dör av sin cancer. Beaktande att snart varannan person drabbas av någon form av elakartad tumorsjukdom under sin levnad och att sjukdomen hos en alltför stor andel av dessa kommer att vara av kronisk karaktär har vi all anledning att gemensamt, med lugn och metodisk strategi och/eller näbbar och klor, välj det som passar bäst för varje situation, kämpa för adekvata resurser till cancersjukvården.

En förutsättning för jämlik vård i Sverige är att vi inom professionen utnyttjar vår gemensamma kompetens inom ramen för "comprehensive cancer networks" och nationella riktlinjer. Inga andra än vi själva kan tillsammans forma dessa på ett klokt och konstruktivt sätt.

Låt oss också hålla andan inför den svängning som "efter alla dessa år" börjar skönjas inom politiken och från våra kära myndigheters sida till förmån för en nationell cancerplan. Droppen urholkar uppenbarligen med tiden stenen!

Även om vinjettbilden på inbjudan till Onkologidagarna i Sundsvall utgörs av härligt välpistad slalombacke tar vi mötet som ett livgivande VÅRTECKEN!

Väl mött på SOF:s Onkologidagar!

Sten Nilsson

ordförande i Svensk Onkologisk Förening

PS. Du som av en händelse ännu inte är medlem i SOF anmäl dig redan i dag! Föreningen är multidisciplinär och tvärvetenskaplig och har cancervården som fokus.

redaktionsråd



Bo Lennernäs
Överläkare, Docent
Jubileumskliniken
Sahlgrenska
Universitetssjukhuset



Anna Åleskog
Specialistläkare Hematologi,
Medicine Doktor
Hematologikliniken
Akademiska Sjukhuset



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



Pär Stattin
Överläkare, Docent
Urologiska kliniken
Norrlands Universitetssjukhus



Elisabeth Lidbrink
Överläkare,
Medicine Doktor
Radiumhemmet
Karolinska Universitets-
sjukhuset



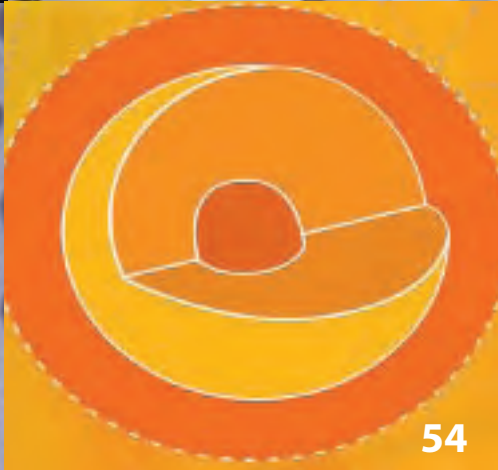
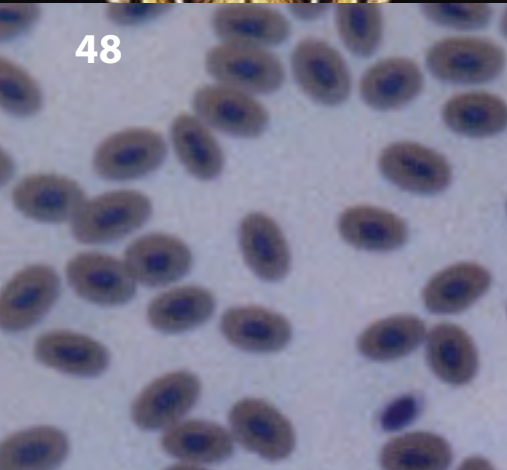
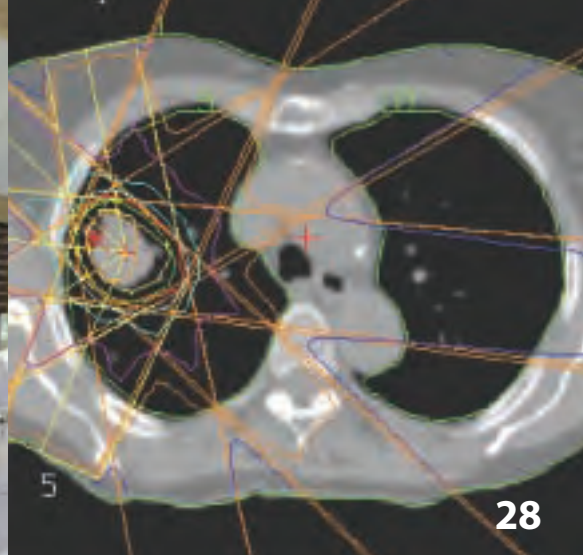
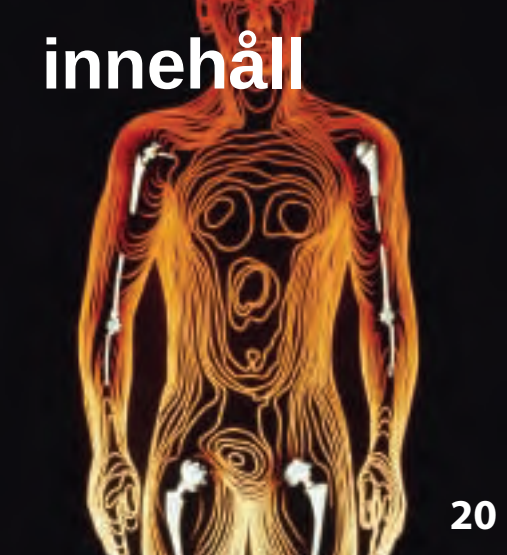
Sverre Sörensson
Överläkare, Docent
Lungmedicinska kliniken
Universitetssjukhuset
Linköping



Mef Nilbert
Professor
Onkologiska kliniken
Universitetssjukhuset
i Lund

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

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



Prostatacancer

Ökad PSA-testning ger tidigare diagnos vid prostatacancer 12
Pär Stattin

Debatt

Bristen på strålkapacitet oroande 18
Allians för Sverige

Forskning

P53 måltavla för ny cancerbehandling 20
Klas G Wiman

Angiogeneshämmande behandling ny lovande strategi 66
Barbro Linderholm

Lungcancer

Precisionsbestrålning vid lungcancer ger chans till bot 28
Jan Nyman

Patientinformation

Delaktighet kräver kunskap 36
Ingalill Koinberg, Andrea Magnusson och Kerstin Ulander

Kliniken i fokus

Onkologen i Sundsvall – Vården närmare med digital rond 40
Anders Lövgren

Kongressreferat

Ny tumörbiologi på väg in på kliniken 48
Arne Östman

Kliniska framsteg

Klinisk onkologi får en årskrönika: vad var viktigast 2005? 52
Mef Nilbert och Elisabet Lidbrink

Hematologi

Antal behandlingsalternativ för kronisk myeloisk leukemi ökar 54
Bengt Simonsson

Hälsoekonomi

Hälsoekonomiska utvärderingar – ett nålsöga även för onkologin 60
Lars-Åke Levin

Statistik

Lätt att hitta statistik om cancer 74
Lotti Barlow och Mats Talbäck

Ledare 3

Redaktionsråd 4

Notiser & Pressklipp 8

Vidarkliniken i Järna får ny vd

Maj-Len Sundin har utsetts till ny vd för Vidarkliniken i Järna från den 1 januari 2006. Hon har varit sjukhusdirektör, senast på Karolinska sjukhuset i Solna och dessförinnan på Aker universitetssjukhus i Oslo.

Maj-Len Sundin, som i grunden är sjuksköterska, kommer inledningsvis att dela sin tid mellan Vidarkliniken och sitt uppdrag som adjungerad professor i omvårdnad vid Högskolan i Oslo.

– På Vidarkliniken känns det som om jag kommit hem. Här finns ett nytänkande och en helhetssyn på människan som faktiskt är unikt inom sjukvården, inte bara här i Sverige, utan i hela Norden.

– Det synsättet ska det bli intressant och spännande att utveckla vidare tillsammans med Vidarklinikens skickliga medarbetare, säger Maj-Len Sundin.

Nuvarande verksamhetschef Ursula Flatters lämnar sitt uppdrag för att ägna sig åt kliniskt arbete och frågor kring utbildning och forskning för att vidareutveckla den integrativa medicinen.

Nexavar studeras för nya behandlingar

Bayer meddelar att man nu inleder en fas III-studie där behandlingseffekten av Nexavar i kombination med två cellgifter vid icke-småcellig lungcancer ska utvärderas.

Patienterna i studien kommer att behandlas med Nexavar i kombination med de två cellgifterna carboplatin och paklitaxel och behandlingsresultatet kommer att jämföras med en grupp patienter som får endast cellgifter. Den inledande behandlingen kommer också att följas upp med underhållsbehandling med enbart Nexavar eller placebo. Studien, som kommer att genomföras vid flera center i Europa, Nordamerika och Sydostasien, kommer att omfatta ungefär 900 patienter. Svenska center kommer att ingå i studien.

Nexavar godkändes i december 2005 för behandling av njurcancer av den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA och ett godkännande i EU väntas under 2006 baserat på data som visar att Nexavar fördubblar tiden till sjukdomsprogression eller död.

Nexavar befinner sig även i slutstadiet av den kliniska prövningsprocessen för behandling av malignt melanom och levercancer.

Nexavar hämmar både tumörcellstillväxt och kärlnybildning, vilka är essentiella för progress av cancer. De enzym som hämmas av Nexavar är bland andra RAF-kinas,

Ansökan om tidig bröstcancerbehandling med Herceptin

I februari ansökte Roche hos den europeiska läkemedelsmyndigheten EMEA om att få cancerläkemedlet Herceptin godkänt för tidig behandling av HER2-positiv bröstcancer. Ansökan baseras på den internationella HERA-studien.

Växtöstrogener skyddar mot prostatacancer

Män som äter mycket sojabönsprodukter, bönor och solrosfrön löper betydligt mindre risk att drabbas av prostatacancer. Ny forskning från Karolinska institutet visar att livsmedel som innehåller fytoöstrogener – växtproducerade östrogener – skyddar mot prostatacancer.

I länder som Kina och Japan är intaget av fytoöstrogener högre än i västländer och där är också förekomsten av prostatacancer lägre. Fytoöstrogener brukar delas in i två grupper, lignaner och isoflavonoider. Lignaner finns framför allt i linfrö, råg, bär och olika grönsaker. Sojaböner är den största källan till isoflavonoider.

På Institutionen för medicinsk epidemiologi och biostatistik vid Karolinska institutet har nu sambandet mellan prostatacancer och fytoöstrogen studerats i en stor populationsbaserad fallkontrollstudie. Studien är den största i sitt slag i en västerländsk population. I studien deltog 1 499 patienter mellan 35 och 79 år med nyligen debuterad prostatacancer. 1 130 friska kontrollpersoner identifierades genom matchning med avseende på ålder och bostadsområde.

Alla deltagare fick fylla i frågeformulär om sina matvanor och lämna ett blodprov. I en mindre grupp (209 fall och 214 kontrollpersoner) analyserades mängden av fytoöstrogenen enterolakton i blodet.

Studien visar att män som hade ett högt intag av fytoöstrogenrika livsmedel, som bönor, sojabönsprodukter, linfrö, solrosfrö, bär och jordnötter hade 26 procent lägre risk att drabbas av prostatacancer. Bönor var det livsmedlet som bidrog mest till den skyddande effekten.

Vidare visade det sig att män med mycket låga nivåer av enterolakton i blodet hade en ökad risk för prostatacancer.

Målsökande läkemedel mot njurcancer testas

Nu får svenska njurcancerpatienter möjlighet att prova ett nytt målsökande cancerläkemedel, som visat på mycket positiva resultat i internationella studier.

– De nya behandlingsmöjligheterna med målsökande läkemedel ger nytt hopp till de svårast sjuka patienterna. Cancerdiagnoser som tidigare har varit dödliga kan inom en överskådlig framtid i stället komma att betraktas som kroniska sjukdomar, säger Pavel Pisa, professor, läkare och ansvarig för njurcancer på Radiumhemmet.

Cirka 15 patienter deltar i en klinisk fas II-studie på Karolinska sjukhuset med det nya läkemedlet Sutent. I internationella studier på patienter med njurcellscancer har resultaten varit mycket positiva och visat på förlängd sjukdomsfri period, krympning av tumören hos nästan hälften av patienterna och en bra tolerabilitet för de patienter som har använt Sutent under studien.

Under året kommer fler svenska studier med Sutent att inledas på patienter med njurcellscancer och GIST (bindvävstumör i mage och tarm) i Göteborg, Stockholm, Umeå och Lund.

Studien på Karolinska sjukhuset startade i november och kommer att pågå under 2006. Sutent godkändes av den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA den 26 januari 2006.

Ny kirurgrobot kan korta cancerköer

Ännu en kirurgrobot har levererats till Karolinska universitetssjukhuset, som därmed har två sådana. Den nya roboten ger kraftigt ökad operationskapacitet och stora möjligheter att förkorta väntetiden för exempelvis prostata- och blåscanceroperationer. Karolinska är redan internationellt ledande inom robotkirurgi och kommer nu att bli i särklass störst i Europa vad gäller antal urologiska operationer med sådan teknik.

Den nya roboten är en mer avancerad modell med fler armar än den Karolinska har i bruk sedan tidigare. Robotkirurgi är en värdefull teknik inom bland annat det urologiska området. Roboten styrs av en operatör som får en tredimensionell bild av kroppens insida med mycket hög förstöringsgrad. Tillsammans med ett system för nedväxling av operatörens handrörelser ger det en precisionsgrad som är omöjlig att uppnå på annat sätt. Tekniken kommer dessutom i framtiden att möjliggöra att kirurg och patient befinner sig på olika sjukhus.

Biovitrum marknadsför Aloxi i Norden

Aloxi är ett läkemedel som förhindrar illamående och kräkningar i samband med behandling av cancer med cellgifter. Helsinn Healthcare SA, Schweiz, och Biovitrum AB, Sverige, har tecknat ett avtal som ger Biovitrum exklusiv licens- och distributionsrätt till Aloxi (Palonosetron hydroklorid) i de nordiska länderna.

Aloxi är ett potent och långtidsverkande medel mot illamående och kräkningar (antiemetikum). Det tillhör en ny klass av föreningar som verkar genom att hämma en specifik receptor för signalmolekylen serotonin (andra generationens serotoninreceptor-(5-HT3)-antagonister.

Ledgångsreumatism kan leda till lymfkörtelcancer

Patienter med ledgångsreumatism löper ökad risk att utveckla lymfkörtelcancer. Det har funnits en oro för att läkemedel mot reumatism skulle kunna vara orsaken. Eva Baecklund visar i sin avhandling vid Uppsala universitet att så inte är fallet. - Det viktigaste resultatet för mig som kliniskt verksam reumatolog är att det inte är behandlingen mot ledgångsreumatism som orsakar lymfkörtelcancer. Det stärker oss i vårt arbete att sätta in tidig och effektiv behandling, säger Eva Baecklund. I avhandlingen har hon undersökt sambanden mellan ledgångsreumatism och lymfkörtelcancer, så kallat lymfom. Resultaten visar att den ökade risken för lymfom är kopplad till svår ledgångsreumatism med hög inflammatorisk aktivitet, men inte till användningen av de läkemedel som används för att behandla ledgångsreumatism. Arbetet har skett i samarbete med Karolinska sjukhuset i Stockholm.

Viragens Multiferon godkänd i Sverige som primär tilläggsbehandling för malignt melanom

ViraNative meddelade i början av mars Läkemedelsverket godkänt Multiferon (naturligt humant alfainterferon av multisubtyp) för adjuvant behandling av högriskpatienter med kutant melanom, Stadium IIb-III) efter initialt 2 cykler av da-

carbazine (DTIC). Efter kirurgiskt avlägsnande av tumörer. Godkännandet av Multiferon (R) i sekventiell kombination med cytostatika (DTIC) gavs med utgångspunkt i data från en klinisk studie som visat en statistiskt signifikant fördel för Multiferon behandlade patienter framför obehandlade kontroller i fråga om överlevnad. Nuvarande godkända behandling för högrisk malignt melanom i Sverige är rekombinant alfainterferon, efter resektion, ibland med högdos i 18 månader eller längre. Som en jämförelse, representerar två doser dacarbazine följt av lågdos Multiferon (R) i sex månader en betydande minskning i totala behandlingstiden och kostnaden.

Ökat hopp för kvinnor med spridd bröstcancer

I början av mars publicerades nya data i Journal of Clinical Oncology som visar att det rena antiöstrogeten Faslodex (fulvestrant) minskar tillväxten av bröstcancer hos postmenopausala kvinnor som fått återfall efter behandling med aromatashämmare. Det svenska nationella vårdprogrammet rekommenderar nu också Faslodex som ett möjligt alternativ till andra eller tredje linjens behandling för hormonkänslig, receptorpositiv bröstcancer.

Behandlingsmöjligheterna för kvinnor som diagnostiseras med tidig bröstcancer har förändrats snabbt i takt med att aromatashämmare visat sig vara en bättre behandling än tamoxifen. Detta påverkar i sin tur alternativen för de patienter som får återfall efter behandling med aromatashämmare. Genom att aromatashämmare tar över en allt större del av behandlingen vid tidig bröstcancer, behövs en ny utvärdering av vilka hormonella behandlingar som finns tillgängliga för de kvinnor vars bröstcancer utvecklas till ett avancerat stadium trots behandling.

De nya fas-2-data som nu publicerats talar för att Faslodex erbjuder en klinisk nytta för de kvinnor som fått återfall efter behandling med aromatashämmare. Det behövs dock större fas-3-studier för att säkerställa resultaten.

Resultaten från de data som publicerades visar att:

- 35,1% av kvinnorna fick en klinisk nytta, definierad som partiell respons och/eller stabil sjukdom utan tumörtillväxt, när de behandlades med Faslodex efter tidigare hormonell behandling.

- mer än hälften (52,4%) av de 21 kvinnorna i studien som bara hade fått behandling med en aromatashämmare innan, uppnådde en klinisk nytta när de behandlades med Faslodex vid spridd bröstcancer.

Swedish corner på ASCO

Under årets ASCO, 2-6 juni, i Atlanta kommer Roche att återuppliva mötesplatsen Scandinavian corner. Denna gång blir det ett svensk fokus varför namnet ändras till Swedish corner som är belägen på ett hotell i närheten av kongresscentrat. Här skall man kunna träffa kollegor, läsa svenska tidningar, få gott kaffe, äta en lättare lunch och kunna läsa sin e-post. På sikt har Roche ambitionen att detta forum skall drivas i samarbete med fler läkemedelsföretag för att säkerställa att det blir ett brett och neutralt forum. Mer information kommer att skickas ut till svenska onkologer under april månad.



ÖKAD PSA- TESTNING

GER TIDIGARE
DIAGNOS VID
PROSTATACANCER

PSA-testning används alltmer bland män utan symtom från urinvägarna. Det märks bland annat i Nationella prostatacancerregistret som visar en kraftig ökning av diagnostik och terapi vid lokaliserad prostatacancer, skriver **Pär Stattin**, överläkare vid urologiska kliniken på Norrlands universitetssjukhus. Registret visar också att det finns stora geografiska skillnader i diagnostisk intensitet och i terapival.

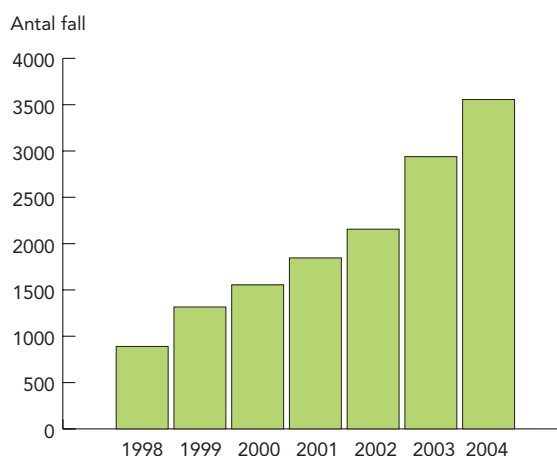
Prostatacancer är den i särklass vanligaste tumörsjukdomen bland svenska män och incidensen, antal fall per 100 000 män, ökar kraftigt. På fem år har antalet fall registrerade i Nationella prostatacancerregistret (NPCR) ökat med 20 procent, från 7 317 fall år 1999 till 9 515 fall år 2004.

Diagnostik och terapi av prostatacancer är ett område i stark förändring. NPCR är ett register som varit nationellt heltäckande sedan 1998 och som nu omfattar mer än 50 000 fall. Det är en viktig bas för analys av tidstrender och geografiska skillnader i diagnostik⁽¹⁾. Registret innefattar mer än 95 procent av alla prostatacancerfall som diagnostiseras i Sverige.

Det visar att allt fler små, lokaliserade (T1c) tumörer diagnostiseras (*figur 1*). T1c är en kategori av tumörer som inte kan palperas eller ses med ultraljud och som diagnostiseras med mellannålsbiopsi av prostata, som utförs på grund av förhöjd serumhalt av prostataspecifikt antigen (PSA).

Andelen T1c-tumörer har ökat från 22 procent till 38 procent på fem år, en ökning med mer än 70-procent! Det utgör ett starkt indirekt indicium på att PSA-testning används för tidigdiagnostik av prostatacancer i Sverige på många ställen. Samtidigt sjunker åldern vid diagnos. Medianåldern vid diagnos har sjunkit från 73 till 70 år på fem år. Män i åldern 60–69 år utgör nu den största åldersgruppen bland nydiagnostiserade fall med prostatacancer (*figur 2*).

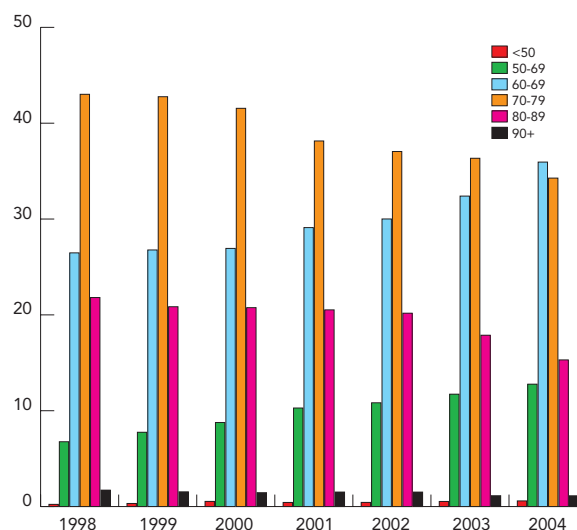
Antal män med prostatacancer kategori T1c



Figur 1. Absoluta antalet fall av T1c tumörer (ej palpabla, ej synliga på ultraljud) registrerade i Nationella prostatacancerregistret 1998-2004.

Källa: Nationella prostatacancerregistret, www.roc.se

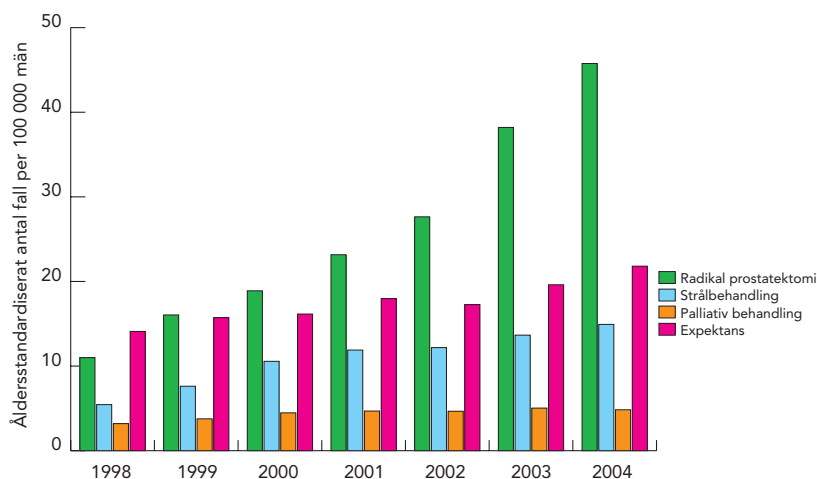
Ålder vid diagnos av prostatacancer



Figur 2. Procentuell åldersfördelning av nya fall i NPCR 1998-2004.

Källa: Nationella prostatacancerregistret, www.roc.se

Behandling av lokaliserad prostatacancer



Figur 3. Behandling av lokaliserad prostatacancer registrerad i NPCR 1998-2004. (behandling/100.000 män initierad inom 6 månader efter diagnos för män under 75 års ålder med lokaliserad tumör (T1-T2, inga påvisade metastaser i lymfkörtlar eller skelett och med PSA under 20 ng/ml.)
Källa: Nationella prostatacancerregistret, www.roc.se

Allt fler av dessa män med lokaliserad tumör behandlas kurativt. Det är framförallt antalet prostatektomier som ökat dramatiskt under de fem sista åren (figur 3). Andelen män med lokaliserad tumör som behandlas med aktiv expektans (att avvakta med åtgärd) eller som får palliativ behandling sjönk kraftigt under samma period.

GEOGRAFISKA SKILLNADER

Inom Nationella prostatacancerregistret studerade vi geografiska skillnader i förekomst av prostatacancer med hjälp av data för år 2000 och 2001⁽²⁾. Syftet med studien var att undersöka skillnader i intensitet av tidigdiagnostik i Sverige. Vi undersökte förekomst av all prostatacancer, av tumörer upptäckta vid hälsoundersökning av asymptomatiske män och fördelningen av kurativ behandling. Det fanns mycket stora skillnader mellan län i Sverige (figur 4).

Den totala cancerincidensen var nästan dubbelt så hög i de län som låg högst jämfört med de län som låg lägst. Skillnaden var ännu större för T1c-tumörer, som uppvisade en fyrfaldig skillnad mellan de län som hade högst förekomst och de som hade lägst (se tabell). Ännu större var skillnaden av asymtomatiske T1c-tumörer, det vill säga tumörer som upptäckts vid screening av symtomfria män.

Där varierade incidensen tiofaldigt.

Användningen av kurativ behandling, det vill säga operation eller strålbehandling, varierade fyrfaldigt mellan de län som hade högst respektive lägst behandlingsintensitet. Det fanns ett starkt samband mellan den totala incidensen, incidensen av T1c-tumörer och incidensen av kurativ behandling. Orsaken till sambandet är att skillnaderna i totalincidens mellan länen framförallt beror på skillnader i förekomst av T1c-tumörer, vilket i sin tur beror på hur mycket PSA-testning som utförs.

De län som hade högst förekomst av prostatacancer var storstadsregioner och län med universitetssjukhus, det vill säga de län där det finns många urologer verksamma. Rimligen leder aktiva urologkliniker ofta till en större användning av PSA-testning inom upptagningsområdet, men hur mycket av skillnaden i PSA-användning som beror på inställningen hos distriktsläkare, företagsläkare och allmänhet är oklart.

PSA-TESTNING

Den officiella inställningen i Sverige till tidigdiagnostik av prostatacancer med PSA-test grundar sig fortfarande på en SBU-rapport från 1995 där man avrådde från PSA-testning av symtomfria män⁽³⁾. Uppenbarligen har det skett en glidning

ute i sjukvården och PSA-testning används alltmer bland män utan symtom från urinvägarna.

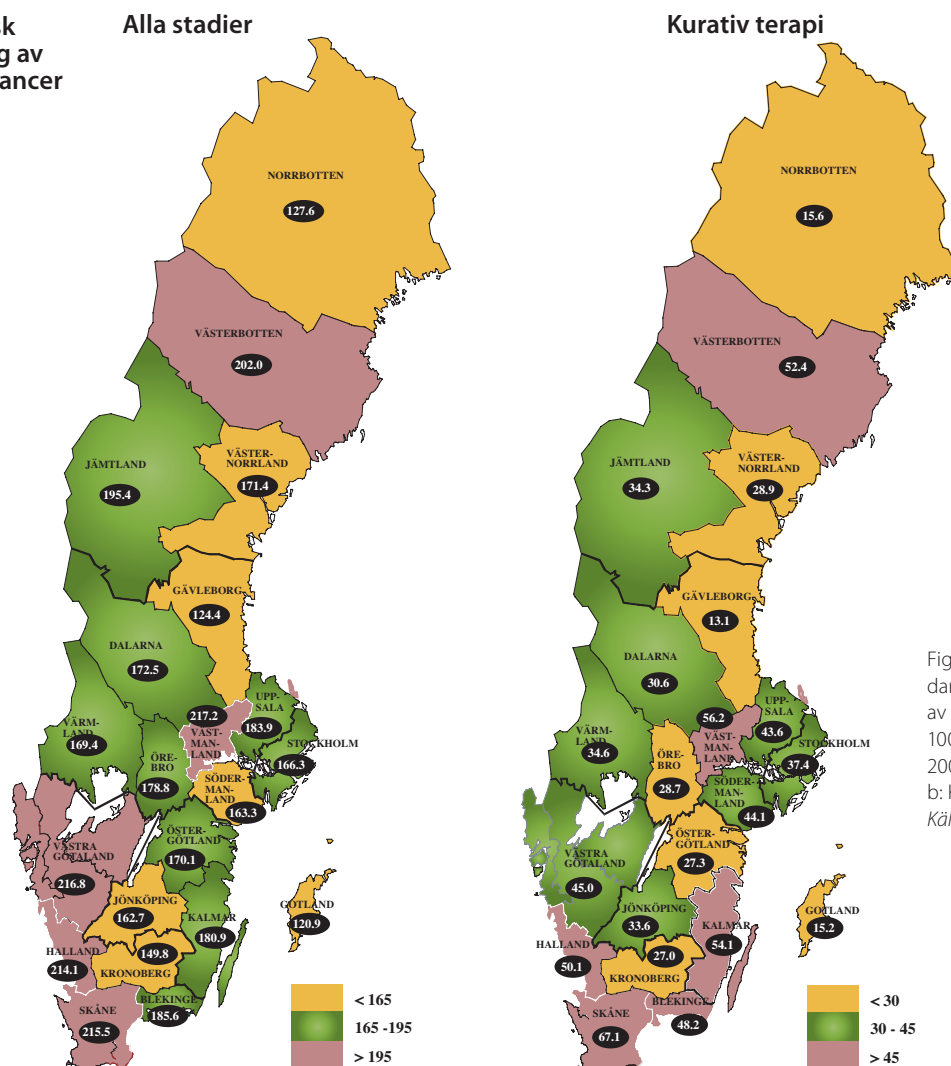
Det återstår att visa att tidigdiagnostik och tidigbehandling av prostatacancer medför lägre mortalitet. Studier av effekten av PSA-testning och påföljande kurativ terapi pågår men resultaten från dessa studier är inte klara förrän om några år⁽⁴⁾. Kurativ behandling kommer rimligen att ge en överlevnadsvinst, men frågan är hur stor den vinsten kommer att bli och hur många män som behöver behandlas för att man ska undvika ett dödsfall från prostatacancer (number needed to treat).

En nyligen publicerad skandinavisk studie visade att prostatektomi jämfört med expektans signifikant ökade överlevnaden, men att "number needed to treat" efter tio års observation var att 19 män behövde opereras med prostatektomi för att en⁽¹⁾ man skulle undvika att dö i prostatacancer⁽⁵⁾.

Det är därför viktigt att PSA-testning alltid föregås av information, och att män som önskar genomgå PSA-testning informeras muntligt och skriftligt om konsekvenserna av ett sådant prov, både möjliga fördelar och möjliga nackdelar. Män med förväntad överlevnad kortare än tio år bör avrådas från PSA-testning.

••• prostatacancer

Geografisk
fördelning av
prostatacancer
i Sverige



Geografisk distribution av prostatacancer per län i Sverige

Län	Alla stadier	T1c tumörer	Asymptomatiska T1c tumörer	Kurativ behandling
01 <u>Stockholm*</u>	166.3	38.9	11.8	37.4
03 <u>Uppsala</u>	183.9	47.4	17.2	43.6
04 <u>Södermanland</u>	163.3	33.1	4.8	44.1
05 <u>Östergötland</u>	170.1	18.4	3.8	27.3
06 <u>Jönköping</u>	162.7	37.2	11.4	33.6
07 <u>Kronoberg</u>	149.8	26.7	10.0	27.0
08 <u>Kalmar</u>	180.9	33.9	10.3	54.1
09 <u>Gotland*</u>	120.9	13.4	3.6	15.2
10 <u>Blekinge</u>	185.6	29.5	16.8	48.2
12 <u>Skåne</u>	215.5	56.0	20.3	67.1
13 <u>Halland</u>	214.1	43.6	18.0	50.1
14 <u>Västra Götaland</u>	216.8	60.4	18.3	45.0
17 <u>Värmland</u>	169.4	20.4	5.4	34.6
18 <u>Örebro</u>	178.8	27.9	5.9	28.7
19 <u>Västmanland</u>	217.2	44.1	5.3	56.2
20 <u>Dalarna</u>	172.5	32.0	5.5	30.6
21 <u>Gävleborg</u>	124.4	13.2	2.2	13.1
22 <u>Västernorrland</u>	171.4	18.9	5.4	28.9
23 <u>Jämtland</u>	195.4	38.2	5.1	34.3
24 <u>Västerbotten</u>	202.0	55.5	7.2	52.4
25 <u>Norrbottn</u>	127.6	18.3	3.2	15.6

Incidens per 100 000 män per län baserad på fall diagnostiserade 2000–2001 i NPCR. NPCR innehåller 97 procent av all prostatacancer i alla län utom Stockholm och Gotland* där täckningen var 80 procent, Län med universitetssjukhus markerade med understrykning. Siffrorna i första kolumnen refererar till kartorna i figur 4.

SAMMANFATTNING

Sammanfattningsvis visar data från Nationella prostatacancerregistret på en kraftig ökning av diagnostiska och terapeutiska insatser vid prostatacancer och att det finns stora geografiska skillnader i diagnostik och terapi.

Registret är en viktig bas för analys av diagnostik och behandling av prostatacancer. En uppföljningsstudie pågår där man samlar in data för att analysera risken för progress och död för män som behandlats med operation, strålbehandling eller exspektans vid lokaliserad sjukdom. Registret utgör också basen för en stor fallkontrollstudie där blod insamlas från nästan 3 000 fall av prostatacancer, Cancer Prostata Sverige (CAPS). Den studien har i en rad rapporter beskrivit genetiska och livsstilsrelaterade riskfaktorer till prostatacancer.

Referenser

1. The National Prostate Cancer Register in Sweden 1998–2002: trends in incidence, treatment and survival. Varenhorst E, Garma H, Holmberg L, Adolfsson J, Damber J-E, Hellström M, Hugosson J, Lundgren R, Stattin P, Törnblom M, Johansson J-E. Scand J Urol Nephrol 2005; 39: 117-23. www.roc.se
2. Geographical variation in incidence of prostate cancer in Sweden. Survey from the National Prostate Cancer Register. P Stattin, R Johansson, R Lodnert, O Andren, A Bill-Axelsson, O Bratt, JE Damber, M Hellström, J Hugosson, R Lundgren, M Törnblom, E Varenhorst, JE Johansson. Scand J Urol Nephrol 2005; 39 :372-9.
3. Johansson J-E, Abrahamsson P-A, Adami H-O, Adolfsson J, Carlsson P et al. Mass screening for prostate cancer. Report number: 126; 1995. ISBN: 91-87890-30-5.
4. de Koning HJ, Auvinen A, Berenguer Sanchez A, Calais da Silva F, et al.. Large-scale randomized prostate cancer screening trials: program performances in the European Randomized Screening for Prostate Cancer trial and the Pro-

state, Lung, Colorectal and Ovary cancer trial. Int J Cancer 2002; 97: 237-44.

5. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M, Haggman M, Andersson SO et al. Scandinavian Prostate Cancer Group Study No. 4. N Engl Med 2005;352,1977-1984 Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer.

6. H6D polymorphism in the macrophage-inhibitory cytokine-1 gene associated with prostate cancer. F Lindmark, SL Zheng, F Wiklund, J Bensen, K Augustsson Bälter, B Chang, M Hedelin, J Clark, P Stattin, DA Meyers, H-O Adami, W Isaacs, H Grönberg, J Xu. J Natl Cancer Inst 2004; Aug 18, 96(16): 1248-54.

PÅR STATTIN DOCENT, ÖVERLÄKARE, UROLOGISKA KLINIKEN, NORRLANDS UNIVERSITETSSJUKHUS



PROCREN[®]
DEPOT
LEUPRORELIN

**Förfylld spruta
11,25 mg**

Enkel GnRH-administrering



 **Abbott**
A Promise for Life

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

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



BRISTEN PÅ STRÅLKAPACITET OROANDE

En ny borgerlig regering bör omedelbart genomföra en översyn av cancervården i sin helhet. Det skriver fyra företrädare för Allians för Sveriges välfärdsgrupp och föreslår att en nationell cancerkommitté bildas som ett första steg.

Riksdagens prioriteringsbeslut från 1997 lade fast riktlinjer för prioriteringar inom hälso- och sjukvården. Högst prioritet vid fördelningen av resurser till hälso- och sjukvården har den grupp patienter som behöver vård av livshotande akuta sjukdomar, vård av sjukdomar som utan behandling leder till varaktigt invalidiserande tillstånd eller för tidig död samt vård av svåra kroniska sjukdomar. Personer med cancersjukdomar tillhör oftast denna prioriteringsgrupp. Återkommande rapporter visar dock att många personer med cancersjukdomar får vänta alltför länge på sin behandling.

I en granskning av tumörsjukvården i Västsverige rapporterar Socialstyrelsen att 20 av 40 tillfrågade verksamhetschefer anser att de långa väntetiderna för strålbehandling hotar patientsäkerheten. Sahlgrenska Universitetssjukhuset har anmält sig själva till Socialstyrelsen med anledning av att två patienter, som skulle ha fått snabb strålbehandling, fick vänta så länge att cancer inte längre gick att behandla. De avled båda 2004.

OACCEPTABLA VÄNTETIDER

Det finns oacceptabla köer till strålbehandling för i synnerhet patienter i palliativ vård. Väntetider för patienter med prostatacancer är särskilt långa på flera håll i landet, liksom väntetid för under-

sökning med magnetröntgen. Bilddiagnostik och morfologisk diagnostik utgör ofta "flaskhalsar".

Bristen på strålningskapacitet är mycket oroande. Problemen gäller inte bara långa väntetider för botande behandling utan även för den strålning som ges i smärtlindrande syfte till människor i livets slutskede. Enligt en uppgift från det medicinska programarbetet i Stockholms läns landsting hinner till exempel 20 procent av patienterna med förtur till smärtlindrande behandling avlida innan de får behandling redan när kötiden är en till två veckor.

Mot denna bakgrund är det märkligt att det inte finns en nationell tillförlitlig statistik över hur långa väntetiderna till vård är för cancerpatienter. Den nationella väntetidsdatabasen saknar underlag för att utifrån diagnos bedöma den verkliga och totala väntetiden från misstanke om sjukdom till behandling. I dagsläget är det lokala uppföljningar och enstaka undersökningar som visar att väntetiderna på flera håll är mycket långa för vissa cancerformer, för diagnostik och för behandling.

WHO rekommenderar att alla länder samlar preventiva insatser, aktiviteter för tidig upptäckt, diagnostik, behandling, smärtlindring, palliativ vård och forskning i en nationell cancerplan. Planer av detta slag finns redan i länder som Nor-

ge, Danmark och Storbritannien. Det har inte presenterats någon exakt eller självklar utformning av en nationell cancerplan. Och en sådan vore idag ett nytt inslag i ansvarsfördelningen inom sjukvårdspolitikerna i Sverige.

NATIONELL CANCERKOMMITTÉ

Men situationen kräver att det görs en översyn av cancervården i sin helhet. En ny borgerlig regering bör omedelbart genomföra en sådan översyn för att sammanställa underlag för en handlingsplan i syfte att förbättra prevention, vård och rehabilitering samt forskning kring cancersjukdomar.

Allians för Sveriges välfärdsgrupp föreslår att en nationell cancerkommitté med representanter för vårdhuvudmännen och nationella myndigheter tillsätts. Kommitténs uppdrag ska vara att lägga förslag till hur det nationella ansvaret för cancervården ska utformas och vara ett forum för samordning av högspecialiserad cancerbehandling. Vidare bör kommitténs uppgift vara att verka för en ökad likvärdighet över landet när det gäller tillgänglighet, bemötande och vårdresultat inom cancervården.

MARIA LARSSON (KD)
KRISTINA AXÉN OLIN (M)
ERIK ULLENHAG (FP)
KENNETH JOHANSSON (C)

P53

måltavla för ny cancer- behandling

Flera nya behandlingsstrategier som är inriktade på p53 i tumörceller är under utveckling. Kombination av nya p53-baserade behandlingsstrategier med konventionell behandling kan innebära stora fördelar vad gäller klinisk effekt och möjligheter att undvika resistensutveckling, ett stort problem vid behandling av cancer, skriver professor **Klas G Wiman**, Karolinska institutet.

Tumörsuppressorgen p53 har en central roll i kontroll av celltillväxt och cellöverlevnad. p53 upptäcktes 1979 av flera forskargrupper som studerade stora T (large T), ett onkoprotein som kodas av SV40-virus. Forskarna fann att stora T bildade ett komplex med ett cellulärt protein med molekylvikten 53 000 i SV40-infekterade celler. Proteinet fick namnet p53.

Det visade sig senare att p53 uttrycktes på höga nivåer i många tumörceller. p53 ansågs därför vara en onkgen med förmåga att stimulera cancerutveckling, även om det var uppenbart att p53 i vissa avseenden skiljde sig från välkända onkgener som till exempel myc, ras och src, som först identifierades vid studier av RNA-tumörvirus.

I slutet av 1980-talet upptäckte man

dock att den normala (wild type) p53-genen kunde blockera omvandling (transformation) av celler mot en mer malign fenotyp i cellkulturer. Muterade former av p53 kunde tvärtom medverka till transformation.

Ungefär samtidigt upptäcktes punktmutationer i p53-genen i en hög andel av colontumörer och andra tumörer. Tumörerna hade i regel deletion av den andra p53-allelen. Detta stämde exakt med det klassiska konceptet för tumörsuppressorgener, baserat på studier av retinoblastomgenen (Rb), som säger att inaktivering av båda allelerna av en tumörsuppressorgen krävs för förlust av funktionen.

Fortsatta studier visade att uppemot 50 procent av alla tumörer hade mutation i p53-genen. p53 framträdde nu i ny

skepnad som en viktig tumörsuppressorgen⁽¹⁾.

P53 SVARAR PÅ CELLULÄR STRESS

Sedan paradigmskiftet 1989 har vi lärt oss enormt mycket om p53. Vi vet nu att p53 fungerar som en viktigt sensor för olika typer av "stress" som våra celler kan drabbas av, till exempel skador i DNA, hypoxi (syrebrist) eller aktivering av onkgener som får celler att växa och dela sig okontrollerat⁽²⁾.

Om en cell exponeras för sådan stress ökar mängden p53-protein snabbt från en knappt mätbar nivå. Detta resulterar i ett p53-beroende biologiskt svar som framförallt innebär att cellens passage genom cellcykeln stoppas och att cellens självmordsprogram, apoptos, sätts igång (figur 1). Cellcykelstopp kan möjliggöra





» p53-genterapi och ONYX-015 har redan testats kliniskt, medan arbetet med små molekyler mot p53 ännu är på experimentstadiet. «

DNA-reparation, och cellulärt självmord via apoptos kan eliminera celler med allvarliga DNA-skador eller rubbad tillväxtkontroll.

Celler med sådana defekter kan ju utvecklas till mer maligna cancerceller. Genom att stoppa tillväxt eller utlösa apoptos kan p53 alltså förhindra tumörutveckling på ett tidigt stadium.

p53-proteinet är en transkriptionsfaktor som binder till specifika DNA-sekvenser i gener och aktiverar transkription från en intilliggande promotor. Dessutom kan p53 hämma transkription av vissa gener. Bland gener som uppregleras av p53 finns bland annat p21, Bax, och PUMA.

Gener som Bcl-2, IGF1R (insulin-like growth factor receptor) och hTERT (den katalytiska subenheten i enzymet telomeras) nedregleras av p53. Troligen regleras flera hundra gener av p53, kanske ännu fler. Uppreglering av cellcykelhämmaren p21 blockerar cellcykeln, medan uppreglering av proapoptotiska gener som Bax och PUMA och nedreglering av antiapoptotiska gener som Bcl-2 utlöser självmordsprogrammet.

En p53-reglerad gen med särskild betydelse är MDM2, vars proteinprodukt

bindar till p53. MDM2-proteinet blockerar p53:s förmåga att aktivera transkription, men kopplar också på ubiquitin på p53. Ubiquitin utgör en signal för nedbrytning i proteasomen, cellens proteinnedbrytningsstation. Eftersom p53 uppreglerar MDM2 och MDM2 inaktiverar p53 bildas en negativ feed back-loop som kontrollerar p53:s aktivitet.

DNA-SKADA BLOCKERAR MDM2

Hur kan cellulär stress som DNA-skada och onkgenaktivering leda till en kraftig ökning av mängden p53-protein i cellen? Olika former av stress tycks kunna förhindra att MDM2 sätter igång nedbrytningen av p53. DNA-skada resulterar i aktivering av vissa proteinkinaser, bland annat ATM och Chk2, som kan koppla på fosfatgrupper på p53 och MDM2.

Som följd av detta bryts interaktionen mellan p53 och MDM2 och mängden av p53 ökar snabbt. Onkgenaktivering resulterar i uppreglering av proteinet p14ARF som binder till MDM2 och hämmar dess effekt på p53. Återigen blir resultatet att mängden p53 ökar och att p53 blockerar cellcykeln och/eller startar självmordsprogrammet.

Nya rön visar att tidiga tumörceller har aktiverat ett DNA-skadesvar med aktivering av kinaserna ATM och Chk2. Detta beror antagligen på att den "påtvungade" okontrollerade celltillväxten som utmärker dessa celler skapar pro-

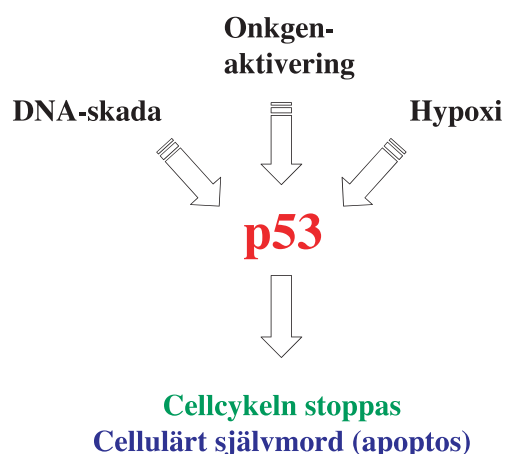
blem med replikation av DNA, vilket cellen uppfattar som DNA-skada.

Cellen svarar med att signalera till p53 via ATM och Chk2, vilket resulterar i p53-aktivering och celledöd genom apoptos. På så vis fungerar cellens DNA-skadesvar som en slags barriär mot tumörutveckling⁽³⁾.

Under de senaste åren har flera p53-liknande gener upptäckts. p53 ingår i en familj tillsammans med p63 och p73. Förmodligen är p63 den urgen som p53 och p73 utvecklats ifrån. Både p63 och p73 kan liksom p53 aktivera transkription av målgener. Den DNA-bindande domänen i de tre proteinerna är väl konserverad och p63 och p73 aktiverar i stort sett samma målgener som p53.

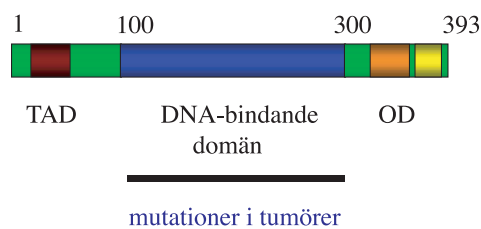
Till skillnad mot p53 tycks dock varken p63 eller p73 vara tumörsuppressorgener. Hittills gjorda studier har inte givit några belägg för att de är muterade i tumörer i någon högre utsträckning. Något som komplicerar bilden avsevärt är att p63 och p73 förekommer i ett flertal isoformer, varav vissa saknar den N-terminala transaktiveringsdomänen och därför inte kan aktivera transkription.

I stället kan de blockera funktionen hos motsvarande fullängdsprotein. Även p53 uppträder i isoformer som saknar den N-terminala transaktiveringsdomänen. Betydelsen av dessa isoformer vid till exempel tumörutveckling är ännu oklar.



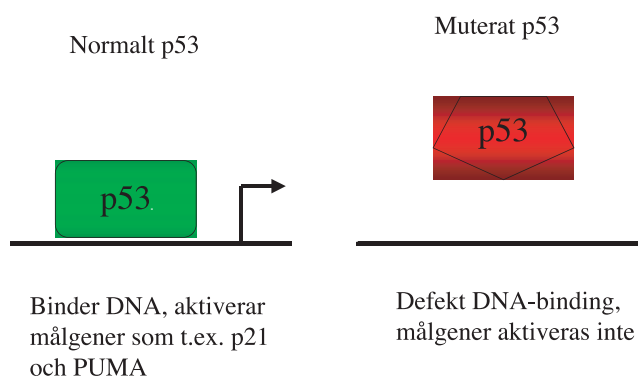
Figur 1. Aktivering av p53-signalvägen. DNA-skada, onkgenaktivering, hypoxi och andra typer av cellulär "stress" resulterar i ökade mängder p53-protein som stoppar cellens passage genom cellcykeln och/eller startar cellens självmordsprogram, apoptos.

p53-proteinet

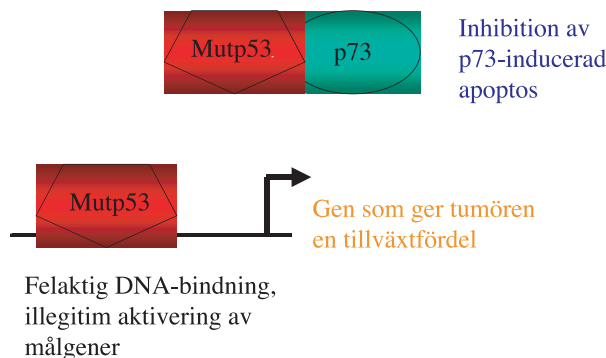


Några aminosyror som särskilt ofta är muterade:
Arg248, Arg273 - bildar direkt kontakt med DNA
Arg175, Gly245 - viktiga för DNA-bindande domänens konformation

Figur 2. p53-mutationer i tumörer. p53-proteinet har 393 aminosyror. Den N-terminala delen av proteinet har en transaktiveringsdomän (TAD) som krävs för transaktivering av målgener. Den så kallade core-domänen (amino-syra 100-300) binder specifikt till "p53-motiv" i DNA. I den C-terminala delen finns en domän som är ansvarig för tetramerisering av p53. De flesta p53-mutationer ger upphov till aminosyrautbyten i core-domänen. Några aminosyror som särskilt ofta är muterade anges i figuren.



Figur 3. Muterade former av p53 har defekt DNA-bindning. Normalt (wt) p53 binder specifikt till p53-motiv i DNA och aktiverar transkription av målgener. Muterade former av p53 binder inte specifikt till DNA och kan därför inte transaktivera p53-målgener.



Figur 4. Muterade p53-proteiner kan ha nya funktioner som bidrar till tumörutveckling, till exempel felaktig DNA-bindning och illegitim aktivering av gener som c-myc och VEGF (vascular endothelial growth factor), och komplexbildning med det p53-relaterade proapoptotiska proteinet p73.

P53-MUTATIONER I TUMÖRER

Omkring hälften av alla tumörer har mutation i p53. Information om mer än 20 000 identifierade p53-mutationer i humana tumörer finns nu samlad i två databaser, www-p53.iarc.fr och p53.free.fr.

Mutationerna i genen resulterar vanligen i att en aminosyra i den DNA-bindande domänen i p53 byts ut mot en annan aminosyra (figur 2). Muterade p53-proteiner har generellt sett en försämrad förmåga att binda DNA eller saknar helt förmågan att göra det, och muterat p53 kan därför inte transaktivera gener som stoppar cellcykeln eller

utlöser apoptos (figur 3).

Mutation i p53 kan troligen också ge proteinet nya egenskaper (gain-of-function) som är till gagn för tumörcellen. Sannolikt kan muterade p53-proteiner binda till nya DNA-sekvenser och aktivera uttrycket av andra gener än de vanliga p53-målgenerna, något som kan kallas illegitim genaktivering (figur 4).

Studier har visat att muterat p53 kan aktivera gener som bland andra onkgenen c-myc och VEGF (vascular endothelial growth factor), en tillväxtfaktor för kärlnybildning som kan bidra till tumörens kärlförsörjning. Ytterligare en

gain-of-function-mekanism kan vara komplexbildning mellan muterat p53 och det närbesläktade proteinet p73, vilket förhindrar p73-inducerad apoptos.

Eftersom p53 aktiveras vid DNA-skador och många cytostatika som används för behandling av cancer har DNA-skadande effekt har man antagit att p53-beroende apoptos spelar en viktig roll för behandlingssvaret på cytostatika. Samma resonemang gäller strålbehandling. Detta har bekräftats i flera kliniska studier av framförallt bröstcancer och coloncancer, som visat att tumörer med muterat p53 svarar sämre på konventio-

nell cytostatikabehandling (se till exempel www-p53.iarc.fr).

Mutation av vissa aminosyror som bildar direkt kontakt med DNA tycks vara kopplat till särskilt dålig prognos. Det har alltså betydelse var i p53 mutationen sitter, och dessutom exakt vilken aminosyra som sitter där i stället för den rätta.

Även om huvuddelen av gjorda studier talar för att p53-mutation innebär sämre prognos har några studier också visat att tumörer med muterat p53 faktiskt kan ha bättre prognos. Det gäller bland annat gliom. En tänkbar orsak till detta är att vissa celltyper utnyttjar andra proapoptotiska signalvägar än de som går via p53 och att intakt p53 möjliggör mer effektiv DNA-reparation.

Den höga frekvensen p53-mutation i tumörer och det faktum att p53-mutation ökar resistensen mot konventionell cancerbehandling gör det mycket angeläget att utveckla bättre behandlingsmetoder för tumörer med muterat p53. Nu finns flera nya strategier för att antingen introducera intakt p53 i tumör-

celler med hjälp av virusvektorer (genterapi) eller återskapa normal p53-funktion i tumörceller med muterat p53.

GENTERAPI I SIN LINDA

Rekonstitution av tumörceller med normal p53 kan ske med hjälp av specialdesignade virus som levererar en intakt p53-genkopia till tumörcellerna (figur 5). Oftast har modifierade adenovirus använts (Adp53). Introduktion av intakt p53 resulterar i apoptos som eliminerar tumörcellerna. Konceptet har testats kliniskt i bland annat huvud-näsa-hals-tumörer, icke-småcellig lungcancer och colorektalcancer, och man har sett klinisk effekt hos åtminstone en del av patienterna.

I en fas I-studie med huvud-näsa-hals-tumörer svarade omkring 50 procent av patienterna på behandling med Adp53. En annan fas I-studie visade att Adp53 bromsade tumörtillväxten hos 16 av 25 patienter med icke-småcellig lungcancer och gav en signifikant minskning av tumören hos två patienter. Senare studier har visat att kombination av Adp53

med konventionell cytostatikabehandling (cisplatin) eller strålbehandling ger ännu bättre klinisk effekt⁽⁴⁾. I dessa studier har inga allvarliga biverkningar konstaterats.

Trots att det i praktiken knappast är möjligt att rekonstituera alla tumörceller med normalt (wt) p53 kan behandling med Adp53 alltså ha god klinisk effekt hos vissa patienter. Det beror förmodligen på en "bystander effect", alltså att icke-rekonstituerade tumörceller också dör i apoptos, kanske genom att de p53-rekonstituerade granncellerna utsöndrar proapoptotiska faktorer.

I hittills publicerade studier har Adp53 injicerats lokalt direkt i tumörvävnaden. Systemisk behandling vore önskvärt för effektiv behandling av metastaser, men det kräver bättre metoder för att rikta behandlingen specifikt mot tumörceller. Ett problem med genterapi är att virusinjektionerna kan ge upphov till ett immunsvär som begränsar effekten. Även om Adp53 har visat sig ha klinisk effekt återstår alltså flera problem som måste lösas innan genterapi mot

PhaSeal®
Protects those who care™

Upplev äkta trygghet

All kunskap når vårt intellekt via våra sinnen. PhaSeal® är utformat på ett sådant sätt så att du med dina sinnen kan uppleva äkta trygghet. Du ser, hör och känner att du är säker.

Är du säker...

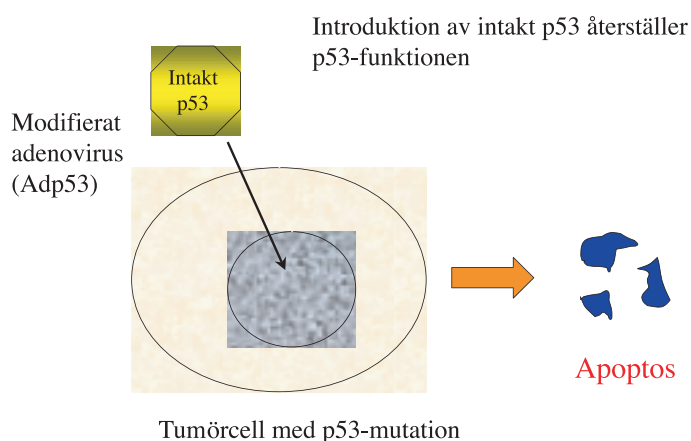


PhaSeal är det enda dokumenterat slutna systemet på marknaden för att bereda och administrera cytostatika.

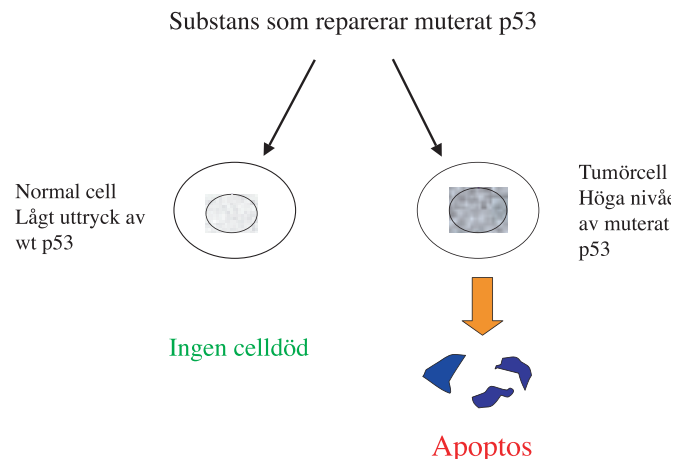


Carmel Pharma ab | Box 5352 | 402 28 Göteborg | Sverige
Tel: +46 31 703 04 00 | Fax: +46 31 703 04 04
E-mail: info@carmelpharma.se | www.carmelpharma.com

carmel.
Carmel Pharma



Figur 5. p53-genterapi. Med hjälp av en specialdesignad virusvektor (Adp53) introduceras en intakt cDNA-kopia av p53 i tumörceller med muterat p53. Detta resulterar i celldöd via p53-inducerad apoptos.



Figur 6. Farmakologisk reaktivering av muterat p53. En substans som "reparerar" muterat p53-protein och återställer dess normala funktion utlöser robust apoptos i tumörceller med högt uttryck av muterat p53. Normala celler med låga nivåer av wt p53 påverkas däremot inte.

cancer kan få bredare användning och bli effektiv även mot spridd tumörsjukdom.

ONYX-015 INTRESSANT STRATEGI

En elegant variant på klassisk genterapi är ONYX-015, ett modifierat adenovirus som selektivt förökar sig i cancerceller. Adenovirus kodar för ett protein, E1B 55K, som liksom SV40-proteinet stora T bildar komplex med p53. Orsaken till att SV40 och adenovirus, och även humana papillomvirus, kodar för proteiner som binder p53 och blockerar p53:s funktion är troligen att p53-inducerad apoptos måste förhindras i samband med virusinfektionen.

ONYX-015 har modifierats så att den gen i viruset som kodar för E1B 55K har tagits bort. ONYX-015 kan därför inte blockera p53, och kan inte föröka sig i normala celler. I tumörceller med p53-mutation kan viruset däremot föröka sig utan problem, eftersom p53 är inaktiverat. Djurförsök har visat att ONYX-015 kan replikera i tumörceller och eliminera tumörerna efter intravenös injektion.

Kliniska prövningar med patienter med huvud-näsa-hals-tumörer, coloncancer eller pancreascancer har klargjort att ONYX-015 inte ger några allvarliga biverkningar och har en signifikant antitumöreffekt hos åtminstone en del av patienterna, antingen som monoterapi eller i kombination med kemoterapi⁽⁹⁾.

I analyser av tumörbiopsier efter behandlingen har man kunna konstatera virusreplikation i tumörcellerna och

celldöd genom nekros. Sammanfattningsvis är ONYX-015 utan tvekan en intressant strategi, men de kliniska resultaten har knappast motsvarat de högt ställda förväntningarna. Liksom för Adp53 finns problemet att ett immunsvär kan försvåra behandlingen. Ytterligare en oklar punkt är uttrycket av adenovirusreceptorer på olika typer av celler.

FARMAKOLOGISK REAKTIVERING

En annan möjlighet är att attackera tumörer med små molekyler som återställer aktiviteten hos p53. Små molekyler har flera fördelar. De kan produceras i stor skala på ett standardiserat sätt, de kan ges systemiskt i de flesta fall, och de ger normalt inte upphov till ett immunsvär hos patienten.

Nya p53-målinriktade strategier finns för såväl tumörer med wt p53 som tumörer med p53-mutation. Tumörer med wt p53 har ofta någon annan defekt i p53-signalvägen som gör att ett effektivt p53-svar uteblir. En vanlig mekanism för detta är överuttryck av MDM2 som resultat av genamplifiering eller en SNP (single nucleotide polymorphism) i MDM2:s promotor-region som ökar uttrycket av MDM2.

Andra tumörer med wt p53 har förlorat p14ARF via homozygot deletion av ett segment på kromosom 9p21. Flera nya substanser har identifierats som kan aktivera wt p53 genom att blockera MDM2. Nutlins, en grupp substanser som identifierats av Vassilev och medarbetare på Roche, passar i den fickan på MDM2-proteinet där p53 ska binda. De

förhindrar därigenom interaktionen mellan p53 och MDM2, med följd att p53 stabiliseras⁽⁶⁾.

Substansen RITA uppreglerar också wt p53 genom att blockera interaktionen mellan p53 och MDM2, och har antitumöreffekt i in vivo-försök⁽⁷⁾. Ytterligare andra molekyler som nyligen identifierats kan blockera MDM2:s E3-ligas-aktivitet (alltså MDM2:s förmåga att koppla på ubiquitin på p53) eller på annat sätt aktivera wt p53 som transkriptionsfaktor.

I tumörer med muterat p53 uttrycks proteinet ofta på höga nivåer. Det beror på att muterat p53 inte förmår uppreglera målgenen MDM2 som normalt ser till att p53 bryts ner i proteasomen (*se ovan*).

Dessutom har tumörceller aktiverade onkgener, till exempel c-myc, som ger upphov till p53-aktiverande signaler. Detta gör att muterat p53 är en lämplig måltavla för ny behandling. Om man lyckas återställa normal funktion till muterat p53 borde det utlösa ett robust apoptos-svar. Behandlingen borde däremot inte påverka normala celler med lågt uttryck av wt p53 (*figur 6*).

Studier under 1990-talet visade att det är möjligt att reaktivera åtminstone vissa muterade former av p53 med avseende på DNA-bindning och transkriptionell uppreglering av målgener. Jag och Galina Selivanova fann att en kort syntetisk peptid, som motsvarar 22 aminosyror i slutet av p53-proteinet (peptid 46), kunde reaktivera muterat p53 och utlösa apoptosis i tumörceller.

Andra har visat att muterat p53 kan reaktiveras genom att man introducerar ytterligare en kompenserande mutation i proteinet, en så kallad "second site mutation", till exempel utbyte av asparagin mot tyrosin i position 239 eller asparagin mot aspartat i position 268. Det finns alltså gott stöd för konceptet reaktivering av muterat p53.

Flera forskargrupper har försökt hitta lågmolekylära substanser som kan reaktivera muterat p53. Rastinejad och medarbetare på Pfizer har identifierat molekylen CP31398 som kan återställa korrekt konformation till muterat p53 och även hämma tillväxten av humana tumörceller i möss⁽⁸⁾.

Vi har själva genomfört screening av ett bibliotek av lågmolekylära substanser från National Cancer Institute och hittat en molekyl som kan reaktivera muterat p53, PRIMA-1⁽⁹⁾. Våra fortsatta studier har bland annat visat att PRIMA-1 kan utlösa apoptos i tumörceller med muterat p53 och hämma tumörväxt i möss vid intravenös behandling. Vi har också funnit att PRIMA-1 kan verka synergistiskt med kända cytostatika som adriamycin och cisplatin^(9, 10). Synergien beror troligen på att dessa cytostatika uppreglar nivåerna av muterat p53, vilket ökar känsligheten för PRIMA-1.

I samarbete med Christer Paul och medarbetare vid Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge, har vi funnit att PRIMA-1 inducerar apoptos i celler från patienter med B-CLL eller AML, och ger synergi med fludarabin på B-CLL-celler^(11, 12).

Vår målsättning är att testa effekten av PRIMA-1 eller en PRIMA-1-analog i kliniska prövningar. För närvarande studeras ett antal strukturanaloger till PRIMA-1 med avseende på potens, selektivitet för tumörceller med muterat p53, antitumöreffekt in vivo, och toxicitet. Förhoppningsvis kommer vi att kunna identifiera en substans som är lämplig för kliniska prövningar under 2006.

» Det finns alltså gott hopp om att behandlingsstrategier med p53 som måltavla kan ge oss nya effektiva vapen mot cancer. <<

SLUTSATS

Kunskaper om p53 kan få stor betydelse för prognosbedömning och behandling av cancer i framtiden. Flera nya behandlingsstrategier som är inriktade på p53 i tumörceller är under utveckling. p53-genterapi och ONYX-015 har redan testats kliniskt, medan arbetet med små molekyler mot p53 ännu är på experimentstadiet.

Klinisk användning av nya p53-mål-inriktade läkemedel kommer att kräva metoder för snabb och säker analys av p53-status i tumörmaterial. Vi måste också undersöka andra komponenter i p53-signalvägen, till exempel MDM2, i

tumörer för att kunna välja en optimal behandling.

Kombination av nya p53-baserade behandlingsstrategier med konventionell behandling kan innebära stora fördelar vad gäller klinisk effekt och möjligheter att undvika resistensutveckling, ett stort problem vid behandling av cancer. Det finns alltså gott hopp om att behandlingsstrategier med p53 som måltavla kan ge oss nya effektiva vapen mot cancer.

**Tack till Cancerfonden, Cancerför-
eningen, EU FP6, Ingabritt och Arne
Lundbergs Stiftelse, och Karolinska
Institutet för generöst stöd.**

Referenser

- Hainaut P och Wiman KG (redaktörer) (2005) "25 Years of p53 Research", Springer, Dordrecht; ISBN 1-4020-2920-9.
- Vousden KH och Lu X (2002) Live or let die: the cell's response to p53. *Nature Rev. Cancer* 2: 594-604.
- Venkitaraman AR (2005) Aborting the birth of cancer. *Nature* 434: 829-30.
- Nemunaitis J, Swisher SG, Timmons T, Connors D, Mack M, Doerken L, Weill D, Wait J, Lawrence DD, Kemp BL, Fossella F, Glisson BS, Hong WK, Khuri FR, Kurie JM, Lee JJ, Lee JS, Nguyen DM, Nesbitt JC, Perez-Soler R, Pisters KM, Putnam JB, Richli WR, Shin DM, Walsh GL, Merritt J, och Roth JA (2000) Adenovirus-mediated p53 gene transfer in sequence with cisplatin to tumors of patients with non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 18: 609-22.
- Khuri FR, Nemunaitis J, Ganly I, Arseneau J, Tannock IF, Romel L, Gore M, Ironside J, MacDougall RH, Heise C, Randlev B, Gillenwater AM, Bruso P, Kaye SB, Hong WK, och Kirn DH (2000) A controlled trial of intratumoral ONYX-015, a selectively-replicating adenovirus, in combination with cisplatin and 5-fluorouracil in patients with recurrent head and neck cancer. *Nature Med.* 6: 879-85.
- Vassilev LT, Vu BT, Graves B, Carvajal D, Podlaski F, Filipovic Z, Kong N, Kammlott U, Lukacs C, Klein C, Fotouhi N, och Liu EA (2004) In vivo activation of the p53 pathway by small-molecule antagonists of MDM2. *Science* 303: 844-8.
- Issaeva N, Bozko P, Enge M, Protopopova M, Verhoeve LG, Masucci M, Pramanik A, och Selivanova G (2004) Small molecule RITA binds to p53, blocks p53-MDM2 interaction and activates p53 function in tumors. *Nature Med.* 10: 1321-8.
- Foster BA, Coffey HA, Morin MJ, och Rastinejad F (1999) Pharmacological rescue of mutant p53 conformation and function. *Science* 286: 2507-10.
- Bykov VJ, Issaeva N, Shilov A, Hultcrantz M, Pugacheva E, Chumakov P, Bergman J, Wiman KG, och Selivanova G (2002) Restoration of the tumor suppressor function to mutant p53 by a low-molecular-weight compound. *Nature Med.* 8: 282-8.
- Bykov VJ, Zache N, Stridh H, Westman J, Bergman J, Selivanova G, och Wiman KG (2005) PRIMA-1(MET) synergizes with cisplatin to induce tumor cell apoptosis. *Oncogene* 24: 3484-91.
- Nahi H, Lehmann S, Mollgard L, Bengtzen S, Selivanova G, Wiman KG, Paul C, och Merup M (2004) Effects of PRIMA-1 on chronic lymphocytic leukemia cells with and without hemizygous p53 deletion. *Br J Haematol* 127: 285-91.
- Nahi H, Merup M, Lehmann S, Bengtzen S, Mollgard L, Selivanova G, Wiman KG, och Paul C (2006) PRIMA-1 induces apoptosis in acute myeloid leukaemia cells with p53 gene deletion. *Br J Haematol* 132: 230-6.





PRECISIONSBESTRÅLNING VID LUNGCANCER GER CHANS TILL BOT

De senaste tio åren har stereotaktisk strålbehandling (SRT) utvecklats vilket förbättrar tumörläkningen och minskar biverkningarna. Det ger goda behandlingsresultat för medicinskt inoperabla patienter med lokaliserad lungcancer. Patienter som tidigare inte kunde behandlas har chans till bot, skriver överläkare **Jan Nyman** vid Sahlgrenska universitetssjukhuset.



Bild 1. I en vanlig linjäraccelerator fixeras patienten i en så kallad kroppslåda så att rörligheten minimeras. Lådan består av en stor vakuumform i en träram med flera koordinatsystem och en bukpress för att minska andningsrörelserna.

» De senaste tio åren har stereotaktisk strålbehandling utvecklats där målsättningen är att förbättra tumörläkningen och minska biverkningarna. «

Cirka 20 procent av alla patienter med lungcancer har en begränsad sjukdom vid diagnos (stadium I), det vill säga inga tecken på spridning till lymfkörtlar eller inväxt i vitala strukturer. Som första behandling rekommenderas operation där man tar bort en lunglob eller ibland en lunga. En sådan åtgärd leder till cirka 50 procents chans till långtidsöverlevnad eller bot.

En andel av patienterna med tekniskt operabla tumörer är dock medicinskt inoperabla beroende på för dålig lungfunktion, grav hjärt-kärlsjukdom eller annan samtidig sjuklighet. År 2003 ansågs 30 procent av patienterna med stadium I-tumörer medicinskt inoperabla

i Västra Götaland. Vilken behandling kan dessa patienter då erbjudas?

Tidigare har man gett konventionellt fraktionerad strålbehandling i doser på cirka 60 Gy under sex veckor, eventuellt i kombination med cytostatika, till gruppen som inte haft alltför stor lungfunktionsnedsättning. Men det är inte självklart att det går att uppnå lokal kontroll med en sådan behandling. Biverkningar förekommer framför allt från matstrupen (esophagit) och lungor (pneumonit och fibrosutveckling)⁽¹⁾.

STEREOTAKTISK STRÅLBEHANDLING

För gruppen med sämst funktion fanns ofta ingen tumörbehandling alls att er-

bjuda. Men de senaste tio åren har stereotaktisk strålbehandling utvecklats där målsättningen är att förbättra tumörläkningen och minska biverkningarna. Fler grupper kan behandlas genom att man ger en hög dos med stor precision och minskar volymen bestrålad normalvävnad.

Sverige har en tradition med stereotaktisk strålbehandling av centrala nervsystemet genom Leksells gammakniv. Lax och Blomgren⁽²⁾ vidareutvecklade detta koncept med strålmål utanför huvudet under tidigt nittital på Karolinska sjukhuset.

Patienten fixerades i en så kallad kroppslåda så att rörligheten minimerades och

... lungcancer

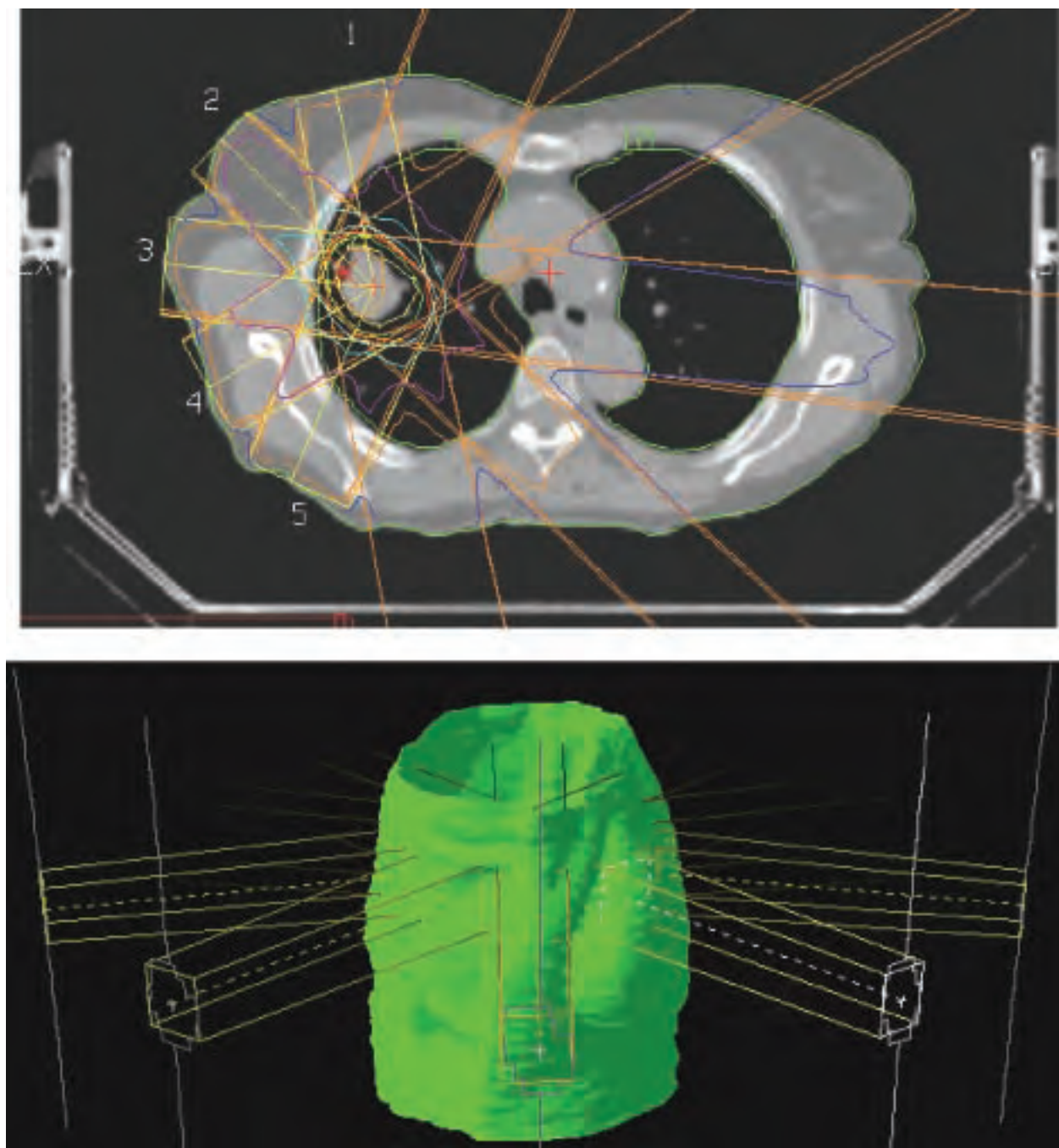


Bild 2. Den övre bilden visar dosplanen för en 78-årig kvinna med nedsatt lungfunktion och ett tre cm stort adenocarcinom i höger lunga och den nedre fältfördelningen på en torso.

läget kunde reproduceras. Lådan består av en stor vakuumform i en träram med flera koordinatsystem och en bukpress för att minska andningsrörelserna (*bild 1*). För bestrålningen används en vanlig linjäraccelerator och dosen delas upp i många olika fältriiktningar som kan ges i flera plan centrerat mitt i tumören.

Varje strålfälts form individualiseras med hjälp av en multibladvkollimator, metallstag som automatiskt skärmar av

önskad del av fältet. Genom den exakta fixationen kan den marginal med frisk normalvävnad som bestrålas minimeras. Den marginal som oftast används vid denna teknik är 5 millimeter i sidled och 10 millimeter i kraniokaudal riktning, det vill säga mot huvud och fotända.

Enstaka lungmetastaser och solitära leverförändringar började man behandla med en kanske förvånande bra effekt. Den indikation som efterhand kanske

visade sig vara mest lämpad för stereotaktisk strålbehandling är lokaliserad icke-småcellig lungcancer hos medicinskt inoperabla patienter.

Denna teknik har sedan spridits och används i Japan, USA, Tyskland och på flera håll i Skandinavien. Sedan 1998 får denna patientgrupp stereotaktisk strålbehandling vid Sahlgrenska universitetssjukhuset.

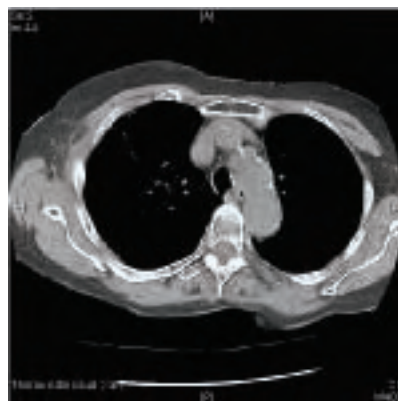
De tumörer som lämpar sig för sådan



Före behandling



Vid 4 månader



Vid 6 månader

Bild 3. Bilderna visar datortomografibilder före behandling och efter tre och sex månader för samma patient.

» Den indikation som efterhand kanske visade sig vara mest lämpad för stereotaktisk strålbehandling är lokaliserad icke-småcellig lungcancer hos medicinskt inoperabla patienter <<

behandling bör inte vara större än fem cm i diameter och inte ha ett för centralt läge i bröstkorget med omedelbar närhet till matstrupen eller stora luftvägar. Då föreligger nämligen en påtaglig risk för biverkningar från dessa organ. När det gäller patienternas allmäntillstånd, ålder, lungfunktion och övrig sjuklighet finns egentligen inga restriktioner. Mellan 1998 och 2003 behandlades 45 patienter på ett likartat sätt vars resultat nu sammanställts⁽³⁾.

HUR GÅR DET TILL?

Patienten kommer först för utprovning av kroppslådan och små prickar tatueras på huden till stöd för att reproducera läget. I genomlysning studeras sedan andningsrörelserna och behovet av bukpress. En datortomografi (CT) med täta snitt utförs över tumörområdet och lungorna. Man ritar in målområde och riskorgan och upprättar en dosplan för hur behandlingen lämpligen skall ges. Innan behandlingen påbörjas görs en ny CT-scanning som kontroll av att planen och läget stämmer.

Behandlingen ges i tre fraktioner varannan dag under en vecka, varje behandling tar cirka 30–45 minuter. Bild 2 visar dosplanen för en 78-årig kvinna med nedsatt lungfunktion och ett tre cm

stort adenocarcinom i höger lunga. Bild 3 visar uppföljande CT-bilder efter tre och sex månader för samma patient.

Vi har valt att ge en hypofraktionerad behandling, det vill säga färre fraktioner med högre dos per fraktion. 15 Gy ges i tre fraktioner till totalt 45 Gy under en veckas tid. Vid högre totaldoser brukar det vara en nackdel att använda stora doser per fraktion. Normalvävnaden riskerar då att påverkas förhållandevis mer än tumörvävnaden, särskilt på längre sikt. Detta har dock ingen större relevans vid stereotaktisk strålbehandling av lungcancer. Då är mängden bestrålad normalvävnad till fulldos liten.

En radiobiologisk fördel är att den totala behandlingstiden är kort, så att risk för proliferation av tumörvävnad under pågående bestrålning minimeras. En annan skillnad är också att man använder en medveten heterogen dosfördelning. Den ordinerade dosen täcker periferin av den önskade bestrålningsvolymen, men centralt i tumören är dosen betydligt högre.

Vilken biologisk effektnivå motsvarar då 15 Gy i tre fraktioner till 45 Gy, om man skulle ge konventionellt fraktionerad strålbehandling med 2 Gy per fraktion? Det finns vissa problem när man tillämpar radiobiologiska regler vid en

förhållandevis "extrem" fraktionering. Effekten på tumör och akut reagerande normalvävnad skulle motsvara en totaldos av >100 Gy (α/β 10) och sent reagerande normalvävnad en dos >150 Gy (α/β 3), alltså rejält höga doser.

Denna dosering är den mest används i Sverige, även om andra fraktioneringsscheman förekommer. Engångsdoser med cirka 20–30 Gy har prövats i Tyskland och USA med god effekt. I den japanska erfarenheten förekommer många olika fraktioneringar och dosnivåer som nyligen har presenterats⁽⁴⁾ och i USA har man genomfört en studie med doseskalering⁽⁵⁾.

EFFEKTER OCH BIEFFEKTER

Vid genomgång av de 45 första patienterna som behandlats i Göteborg fann vi en två-, tre- och femårsöverlevnad på 71, 55 och 30 procent (overall survival). Motsvarande lungcancerspecifik överlevnad var 83, 67 och 41 procent med en medianuppföljningstid på 43 månader. 15 procent avled av fjärrmetastaser och 13 procent av lokalrecidiv eller bristande lokal kontroll.

Medelåldern var 74 år och samtliga patienter hade antingen lungfunktionsnedsättning eller grav hjärt-kärlsjukdom. Biverkningarna av behandlingen

var förhållandevis milda, majoriteten av patienterna fick inga biverkningar alls. Ett fåtal patienter fick en övergående hudreaktion, måttlig hosta, lättare sväljningsbesvär eller feber.

Mer långdragna bieffekter var revbensfraktur hos två patienter med bröst-korgsväggsnära tumörer och mindre atelektaser (sammanfallen lungvävnad) hos tre patienter med mer centralt belägna tumörer. En lokal fibros som inte gav symtom utvecklades dock inom högdosområdet. Internationellt publicerade behandlingsresultat är också mycket goda även om uppföljningen många gånger är relativt kort.

STUDIER OCH FRAMTID

Sommaren 2003 påbörjades en skandinavisk fas II-studie med stereotaktisk strålbehandling (15 Gy gånger 3) till icke-småcellig lungcancer i stadium I, där även livskvalitetsmätning ingick. 60 patienter vid de sex skandinaviska center som använder tekniken inkluderades i studien under drygt två år. Resultaten är under analys. En retrospektiv genomgång av alla patienter som tidigare behandlats i Skandinavien, vilket är över 100, pågår parallellt.

Om dessa resultat håller måttet måste vi fundera på hur vi ska gå vidare. Det har tidigare framförts att denna behandling är mycket speciell och patienterna selekterade.

Om någon selektion förekommer är den "negativ". Det logiska vore att jämföra stereotaktisk strålbehandling med det som internationellt anses som standardbehandling för denna patientgrupp, det vill säga konventionellt fraktionerad strålbehandling.

En sådan randomiserad studie är under planering på skandinavisk basis och beräknas kunna starta i år. Det finns även andra frågor som behöver belysas, som till exempel vilken totaldos och fraktionering som är optimal.

En annan intressant fråga är hur stereotaktisk strålbehandling står sig mot kirurgi. I de japanska patientserierna finns en relativt stor andel operabla pa-

» En teknologisk utveckling som sker parallellt med stereotaktisk strålbehandling är andningsadapterad strålbehandling. «

tienter som själva valt bort kirurgi, och det går extra bra för denna grupp⁽⁴⁾. Tiden är väl ännu inte riktigt mogen för en jämförande studie, även om frågeställningen har stor relevans. Andra tankar är att använda stereotaktisk strålbehandling som tillägg mot resttumörer, efter mer konventionellt upplagd strålbehandling mot en större volym vid något mer avancerade tumörer.

En teknologisk utveckling som sker parallellt med stereotaktisk strålbehandling är andningsadapterad strålbehandling (respiratory gated). Detta innebär att man bara bestrålar i en viss fas av andningscykeln. Därigenom kan man minska den marginal man normalt har för andningsrörelser med denna teknologi.

Det skulle med fördel kunna kombineras med stereotaktisk strålbehandling. En del försök med andningsadapterad strålbehandling pågår i Skandinavien, men man har framför allt startat med bröstcancer, även om de potentiella vinsterna nog är större vid lungcancerbehandling.

ANDRA DIAGNOSER

Effekten av stereotaktisk strålbehandling vid njurcancer, främst lungmetastaserande sjukdom, har undersökts i en svensk fas II-studie med goda resultat när det gäller lokal kontroll⁽⁶⁾. Vid primär pancreascancer är dock resultaten sämre.

En nyligen publicerad dansk fas II-studie avråder för sådan behandling då överlevnaden var dålig och toxiciteten uttalad⁽⁷⁾. Det finns däremot en längre erfarenhet av behandling av solitära leverförändringar, antingen primära eller metastaserande. Det finns trots detta inga större studier eller sammanställningar ännu av hur effektiv sådan behandling är.

Referenser:

1. Qiao X, Tullgren O, Lax I, Sirzén F, Lewensohn R. The role of radiotherapy of stage I non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2003; 41: 1-11.
2. Blomgren H, Lax I, Näslund I, Svanström R. Stereotactic high dose fraction radiation therapy of extracranial tumors using an accelerator: clinical experience of the first thirty-one patients. *Acta Oncologica* 1995; 34: 861-70.
3. Nyman J, Johansson K-A, Hultén U. Stereotactic hypofractionated radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer – Mature results for medically inoperable patients. *Lung Cancer* 2006; 51: 97-103.
4. Onishi H, Araki T, Shiato H, Nagata Y, Hiraoka M, Gomi K, et al. Stereotactic hypofractionated high-dose irradiation for stage I non-small cell lung cancer. Clinical outcomes in 245 subjects in Japanese multiinstitutional study. *Cancer* 2004; 101: 1623-31.
5. Timmerman R, Papiez L, McGarry R, Likes L, DesRosiers C, Frost S, et al. Extracranial stereotactic radioablation. Results of a phase I study in medically inoperable stage I non-small cell lung cancer. *Chest* 2003; 124: 1946-55.
6. Wersäll P, Blomgren H, Lax I, Kälkner K-M, Linder C, Lundell G, et al. Extracranial stereotactic radiotherapy for primary and metastatic renal cell carcinoma. *Radiotherapy and Oncology* 2005; 77: 88-95.
7. Hoyer M, Roed H, Sengelov L, Traberg A, Ohlhuis L, Pedersen J, et al. Phase-II study on stereotactic radiotherapy of local advanced pancreatic carcinoma. *Radiotherapy and Oncology* 2005; 76: 48-53.



DELA KTI KRÄVER KUNSKAP

I takt med att patienten får en stärkt ställning inom hälso- och sjukvården och att antalet behandlingsalternativ ständigt ökar, ökar också behovet av information och undervisning av patienterna, gärna individuellt anpassad, skriver **Ingalill Koinberg**, **Andrea Magnusson** och **Kerstin Ulander** som alla har erfarenhet av att arbeta med undervisning av patienter.

En avgörande förutsättning för att en patient ska kunna vara med och bestämma och vara delaktig i vården är tillgången till information. Patientens ställning har varit en viktig sjukvårdspolitisk fråga under 1990-talet och förändringar har gjorts i hälso- och sjukvårdslagstiftningen för att stärka patientens ställning inom hälso- och sjukvården. Den snabba medicinska utvecklingen med ett ökande antal behandlingsalternativ gör att information och undervisning till patienterna måste skärpas och ses över.

För att kunna vara delaktig i vård

GHET

Lära sig leva med cancer

Undervisningsprogrammet **Lära sig leva med cancer, LLC**, innehåller följande teman:

- >> Människokroppen och cancersjukdom
- >> Diagnos och behandling av cancer – aktuell forskning
- >> Kost och näring – Hälsoprogram och biverkningar
- >> Att tala om cancer
- >> Anpassning till förändring
- >> Avspänningsövningar
- >> Rollen som anhörig eller närstående
- >> Samhällets stöd och resurser
- >> Färg- och formövningar
- >> Naturmedel och komplementära behandlingsmetoder

och behandling behövs en adekvat information och undervisning. Vi har i dag en enorm informationsmängd av osäker kvalitet, där tryckt information snabbt mister sin aktualitet. Informationen är dessutom sällan samlad, utan spridd på flera olika källor, vilket medför problem att hitta just den information som är kliniskt relevant för den aktuella situationen⁽¹⁾.

Patienterna har uttryckt behov av att få individuellt anpassad information och undervisning, som även är anpassad till var i behandlingen man befinner sig. De vill också få möjlighet att träffa andra i

liknande situation och få tillgång till erfaren och kunnig personal, inräknat specialistläkare.

Studier har visat att väl anpassad information till cancerpatienter hjälper dem att få kontroll över sin nya livssituation och den skapar realistiska förväntningar på behandlingen och reducerar ångest. Dessutom bidrar kunskap till delaktighet och egenvårdsinsatser, som därigenom genererar en känsla av trygghet och tillit^(1, 2, 3, 4).

UNDERVISNINGSPROGRAM

Lära sig leva med cancer (LLC) är ett un-

derisningsprogram till stöd för dem som har eller har haft cancer och deras närstående (se faktaruta). Programmet bygger på ett gediget forskningsresultat, som baserar sig på vad en stor grupp patienter med cancer och deras närstående bedömt vara väsentligt att känna till för att leva med cancer⁽⁵⁾.

Strukturen i programmet är utvecklad utifrån en analys av patientens behov. LLC innehåller teman som kroppen och cancersjukdomen, diagnos och behandling av cancer, liksom kost och näring, att prata om cancer och avspänningsövningar⁽⁶⁾. Undervisningen moti-

verar och stimulerar alla sinnen och leder till reflektion, vilket stärker deltagarnas strategier för att klara av sin situation, så kallade copingstrategier, och skapar kontroll i tillvaron⁽⁷⁾.

Patientgrupperna är blandade i ålder, kön och vilken diagnos och prognos de har. Deltagarna är cirka 20 till antalet, hälften patienter och hälften närstående. Undervisningen omfattar åtta kvällsträffar.

Det första LLC-programmet genomfördes 1988 i Lund. Därefter har kurser, både för patienter och för kursledare, hållits på ett trettiofem orter i hela Sverige och i femton länder runt om i Europa⁽⁸⁾.

År 2004 hade cirka 4 500 patienter och deras närstående deltagit i en LLC-kurs i Sverige. De samlade utvärderingarna är under bearbetning och preliminära resultat visar att deltagarna är mycket nöjda med kursen. Den här typen av kursverksamhet har en betydelsefull roll i rehabilitering vid cancervård. De samlade utvärderingarna från alla kurser i Sverige har inte synliggjorts sedan 1994. Därför pågår nu ett projekt för att införa ett svenskt kvalitetsregister för patientundervisningsprogrammet.

I en avhandling av en av artikelförfattarna, Ingalill Koinberg, ingår en studie där ett multidisciplinärt undervisningsprogram jämförs med traditionella återbesök hos läkare. Studien publiceras under våren 2006⁽⁹⁾.

Utbildningsprogrammet visade sig vara jämförbart med traditionella återbesök till läkare när det gäller välbefinnande, egenvårdsförmåga och copingstrategier.

PROGRAMMETS UTFORMNING

Ett bröstcancerteam som består av en sjuksköterska, en sjukgymnast, en kura-

tor och en läkare har i åtta utbildningsprogram, med fyra utbildningstillfällen vardera, utbildat kvinnor som opererats för bröstcancer⁽⁸⁾. Målsättning har varit att stärka kvinnorna i deras uppfattning av hur de kan bidra till sitt eget tillfrisknande. Det har gjorts genom att anpassa och individualisera undervisningen. Innehållet har i korthet belyst preventiva, psykosociala och rehabiliterande åtgärder. Deltagarna har också haft möjlighet att träffa andra kvinnor i liknande situation.

Svårigheterna både i Sverige och i resten av Europa är att finna resurser nog för att kunna erbjuda alla patienter med cancer och deras närstående denna typ av undervisning.

Som ett alternativ till undervisning på en bestämd tid och plats kan datorbaserad undervisning vara ett alternativ eller komplement. Undervisning via dator kan individualiseras och anpassas efter ålder, kön, ekonomi, utbildning, sociala och kulturella förutsättningar och vilken behandling patienten har fått. Dessa faktorer påverkar hur utbildningen och informationen tas emot^(2, 4).

I USA har studier visat att datoriserade undervisningsprogram kan tillgodosätta behovet av information, socialt stöd och delaktighet i beslut om vård och omsorg hos kvinnor som opererats för bröstcancer, särskilt hos kvinnor med låg socioekonomisk status⁽¹⁰⁾. Fördelarna med datorbaserad undervisning är att det är ett enkelt och flexibelt sätt att tillägna sig kunskap.

Ett brett stöd kan införas i undervisningsprogrammet, som till exempel kvalitetssäkrade länkar till icke-kommersiella källor och till supportgrupper där man kan kommunicera med andra i samma situation.

Patienter befinner sig oftast i en sår-

bar och underordnad situation och kan ha svårt att ta tillvara sina intressen. Det är därför viktigt att skapa resurser och se patienten som en delaktig och kompetent diskussionspartner.

Referenser

1. Eysenbach G, Powell J, Kuss O, Sa ER. Empirical studies assessing the quality of health information for consumers on the world wide web: a systematic review. *JAMA* 2002, 287, 2691-2700.
2. Eysenbach G. The Impact on the internet on cancer outcome. *CA Cancer J Clin* 2003, 53, 356-371.
3. Owen JW, Klapow JC, Roth DL, Nabell L, Tucker DC. Improving the effectiveness of adjuvant psychological treatment for women with breast cancer. *Psychooncology* 2004, 13, (4), 281-292.
4. Winzelberg AJ, Classen C, Alpers GW, Roberts H, Koopman C, Ada RE, Ernst H, Taylor CB. Evaluation of an internet support group for women with primary breast cancer. *Cancer* 2003, 97, (5), 1164-1173.
5. Grahm G, Johnson, J. Learning to cope and living with cancer: learning-needs assessment in cancer patient education. *Scand J Caring Sci* 1990, 4, 173-181.
6. Grahm, G. Learning to cope: an intervention in cancer care. *Support Care Cancer* 1993, 1, 226-271.
7. Magnusson A. Lära sig leva med cancer – stöd och undervisningsprogram för patienter och anhöriga. *Sjukskötersketidn* 1995, 1, 11-14.
8. Grahm G, Danielsson M, Ulander K. Learning to live with cancer – Learning to live with cancer in European countries. *Ca Nurs*, 1999, 22:1, 79-84.
9. Koinberg I, Holmberg L, Langius A, Fridlund B. The usefulness of a multidisciplinary educational programme after breast cancer surgery: a prospective and comparative study. Accepted in *Eur J Oncol Nurs*.
10. Gustafson D, McTavish FM, Stengle W, Ballard D, Hawkins R, Shaw BR, Jones E, Julesberg K, McDowell H, Chen WC, Volrathongchai K, Landucci G. Use and Impact of eHealth system by low-income women with breast cancer. *J Health Commun* 2005, 10 suppl 1: 195-218.
11. Cancer Incidence in Sweden 2003. Socialstyrelsen, Stockholm. www.sos.se

KERSTIN ULANDER LEG SJUKSKÖTERSKA, LEKTOR I KLINISK VERKSAMHET, HÖGSKOLAN I KRISTIANSTAD



INGALILL KOINBERG LEG SJUKSKÖTERSKA, MED DR PÅ FORSKNINGS OCH UTVECKLINGSAVDELNINGEN, SJUKHUSET I VARBERG



ANDREA MAGNUSSON LEG SJUKSKÖTERSKA, FENIXENHETEN FÖR REHABILITERING OCH PSYKOSOCIALT STÖD, KRISTIANSTAD



ONKOLOGEN I SUNDSVALL

Vården närmare

Onkologen i Sundsvall har bara fem år bakom sig som klinik. Men de har redan kommit långt, mycket tack vare ett samarbetsavtal med Umeå. Med avancerad teknik och ett öppet sätt att utbyta kompetens har det blivit möjligt att ge patienterna i Västernorrland avancerad vård nära hemmet.



med digital rond

I ett centralt placerat rum på strålbehandlingsavdelningen på Sundsvalls sjukhus sitter onkologens klinikchef Lena Carlsson och hennes kollegor; läkare, fysiker och sköterskor. De studerar en väggskärm som visar bilder av en prostata tillhörande en man från Sundsvall.

27 mil norrut sitter gruppens motsvarigheter på Universitetssjukhuset i Umeå och tittar på samma prostata. På TV-monitorer kan grupperna se varan-

dra. Det är digital rond och ett samtal pågår om vilka åtgärder som i det här fallet är mest lämpliga för att komma tillrätta med den tumör som drabbat patienten. Nedre fältgränsen diskuteras och man enas kring ett förslag om att flytta upp den för att minimera biverkningar.

Tillfället sammanfattar ganska väl symbiosen mellan Sundsvall och Umeå och det joint-centreavtal de båda klini-

kerna har med varandra för att kunna utnyttja strålbehandlingen bättre. Klinikerna är sammankopplade elektroniskt, med en gemensam databas och en videokonferensutrustning. Allt förarbete kring Sundsvalls patienter görs i Sundsvall. Den komplicerade beräkningen av stråldoser och den exakta definitionen av område som ska behandlas görs i Umeå. Två dagar i veckan, tisdagar och torsdagar, är det rond.



Carl-Eric Adamsson från Härnösand, en halvtimmes bilresa från sjukhuset, är på besök för att stråla prostatan. Han behandlas varje vardag i sju veckor och är glad för att han inte behöver vara i Umeå. "Jag tycker det är bra att den här möjligheten finns så nära. Och än har jag inte känt några biverkningar annat än gaser", säger han.

– Det är viktigt att vi i norra regionen kan hitta lösningar för att bibehålla och utveckla den kompetens som finns. På det här sättet utvecklar vi båda klinikerna och de stora vinnarna är förstas patienterna som kan få sin behandling på hemmaplan, säger Lena Carlsson.

SAMARBETE NYCKEL FÖR NORRLAND
Onkologen i Sundsvall är en ung klinik. Tidigare var man en del av kirurgkliniken men sedan riksdagen under 90-talet beslutade att strålbehandling är en metod som vi ska satsa mer på och erbjuda fler cancerpatienter så fick Sundsvall egen strålbehandling.

2001 startade onkologen som egen klinik, året efter invigdes strålbehandlingen och då var inte längre Umeå ensamt i Norrland om tekniken och kunnandet. Den moderna strålbehandlingen i Sundsvall är en stolthet för sjukhuset och professor Lars Franzén ser på joint-centreavtalet som en nyckel för hela Norrland när det gäller möjligheten att ge god vård. – Tack vare sättet vi arbetar på kan vi ge exakt samma behandling i Sundsvall som i Umeå. Att tekniken finns är inget nytt, men att få det att fungera i praktiken är något jag tror

vi är föregångare på. Det är prestigelöst och djupt mänskligt. Jag tror att det är därför vi lyckas, säger Lars Franzén.

Den snabba teknikutvecklingen, som innebär att allt fler patienter kan ges vård i Sundsvall, gör också att antalet patienter minskar i Umeå. Och här finns vissa farhågor.

– I Umeå är man på en del håll kanske rädd för vad som sker då man tappar en del av sitt patientunderlag. Kanske får man svårare att driva utvecklingen då.

– Men jag tycker att det som gjorts i joint-centreavtalet visar att vi inte ska vara rädda att använda tekniken. Huvudfrågan måste vara var patienten får den bästa behandlingen och var de bästa kunskaperna finns. I detta med att utnyttja tekniken är Sundsvall unikt men det bygger ju på den öppna dialogen med Umeå, säger Lars Franzén.

Med en metafor från sportvärlden menar Franzén att Karesuando i princip kan vara hemvist för Real Madrid när det blivit möjligt att styra kompetens varifrån som helst med hjälp av ny teknik.

Han noterar också att en situation som en digital rond också ger kollegorna i Umeå anledning att ta fram sitt stora

kunnande i ett öppet forum, något som kan vara en utmaning och som kan sprida och utveckla kompetens.

Onkologkliniken i Sundsvall

Antal anställda: 50, fördelade på mottagning, sekreteriat, dagvård, vårdavdelning och strålbehandling. Kliniken har 7 läkar- och 28 sjukskötersketjänster. Övriga tjänster är undersköterskor och sekreterare.

Antal behandlingar 2005:
Drygt 7 000 strålbehandlingar, drygt 3 000 cytostatikabehandlingar.

Upptagningsområde: Västernorrlands län med cirka 244 000 invånare. Dessutom ges cancerpatienter i Jämtland möjlighet att välja mellan strålbehandling i Sundsvall eller Umeå.

Övrigt: Onkologen i Sundsvall har konsultverksamhet vid Sollefteå sjukhus.

>> På TV-monitorer kan grupperna se varandra. Det är digital rond och ett samtal pågår om vilka åtgärder som i det här fallet är mest lämpliga för att komma tillrätta med den tumör som drabbat patienten.<<



Leena Starck är chef för mammografin i Sundsvall. Alla kvinnor i åldrarna 40–74 år i regionen erbjuds regelbundna screeningundersökningar med kallelse vartannat år.

TRÄFFSÄKERT PÅ MILLIMETERN

Exaktheten i hur man träffar bestämda områden med strålning är imponerande. Egna undersökningar visar avvikelser på upp till i genomsnitt 2 millimeter på bröstcancerpatienter och 1,7 millimeter på prostatapatienter, de två största grupperna.

– De här siffrorna är vi riktigt nöjda med, de står sig bra i jämförelser och visar att patienterna får den behandling som är tänkt och att vi har goda möjligheter att undvika biverkningar, säger Lena Carlsson.

Maskinellt finns en linjäraccelerator, Elekta precise, som jämförs med en Volvo V70 av Lena Carlsson och fysikern Anders Säterberg. Den är standard och räcker för de behov som finns. Vad som inte räcker är antalet, man behöver två, av både säkerhets- och verksamhetsskäl. Den investeringen skulle kosta i runda

tal 15 miljoner kronor och möjligheterna att sätta planerna i verket utreds just nu i regionen.

Teknik och strålbehandling i all ära, onkologens hjärta finns ändå på mottagning och vårdavdelning.

– Det är lätt att den moderna strålbehandlingen hamnar i fokus, men vår kärna finns där mottagningen och själva vården är. Vi får inte glömma att vi är en liten klinik där basen är det stora och engagerade arbete som görs i patientvården, säger Lena Carlsson.

Från våren 2006 finns det i Sundsvall tre forskningssjuksköterskor som enbart arbetar med studier, vilket är ovanligt många sett till klinikens storlek. Det gör också att ovanligt många patienter ges möjlighet att vara med i studier. Lars Franzén tror att anledningen till att man är starka på det här området är att kompetenshöjande satsningar på flera

olika sätt har stimulerats i Sundsvall och att det skapat ett dynamiskt forskningsklimat.

De relativt sett många forskningssjuksköterskorna har bland andra Cancerforskningsfonden Norrland varit delaktig i att finansiera.

FORSKNINGSSKÖTERSKOR AVLASTAR

Två av de tre forskningssjuksköterskorna, Ulrika Rönningås och Christin Näs-lund, är på plats på sitt kontor när Onkologi i Sverige kommer på besök. Kontoret är belamrat av dokumentation, från golv till tak finns pärmar med pågående och avslutade studier. För närvarande pågår elva fas II- och fas III-studier. Några av dem är bröstcancerstudierna SBG2004-1, Tex och Hernata och tarmstudien Nordic 7.

– Det gäller att läkare och klinikchefer är intresserade av studier och det är

>> Allt förarbete kring Sundsvalls patienter görs i Sundsvall. Den komplicerade beräkningen av stråldoser och den exakta definitionen av område som ska behandlas görs i Umeå.<<

man verkligen i Sundsvall. I våra roller som forskningssjuksköterskor ryms inte bara dokumentationen, vi utför även behandlingar och omhändertagande av patienterna i studierna och det gör oss till en del av patientvården. Det känns bra, säger Ulrika Rönningås.

Patienterna som deltar i studierna är oftast mycket nöjda eftersom de får en tydlig kontaktperson och en omvårdnad som kan upplevas mer personlig och noggrann.

Här dyker också ytterligare ett exempel på samverkan mellan Umeå och Sundsvall upp. Ulrika Rönningås sate-litbehandlar gyncancerpatienter som bor

i Sundsvallsområdet men ingår i en studie i Umeå.

Gyntumörer hör för övrigt tillsammans med öron-näsa-hals-tumörer, hjärntumörer och vissa sällsynta tumörer till cancerformer som inte behandlas i Sundsvall utan i första hand i Umeå.

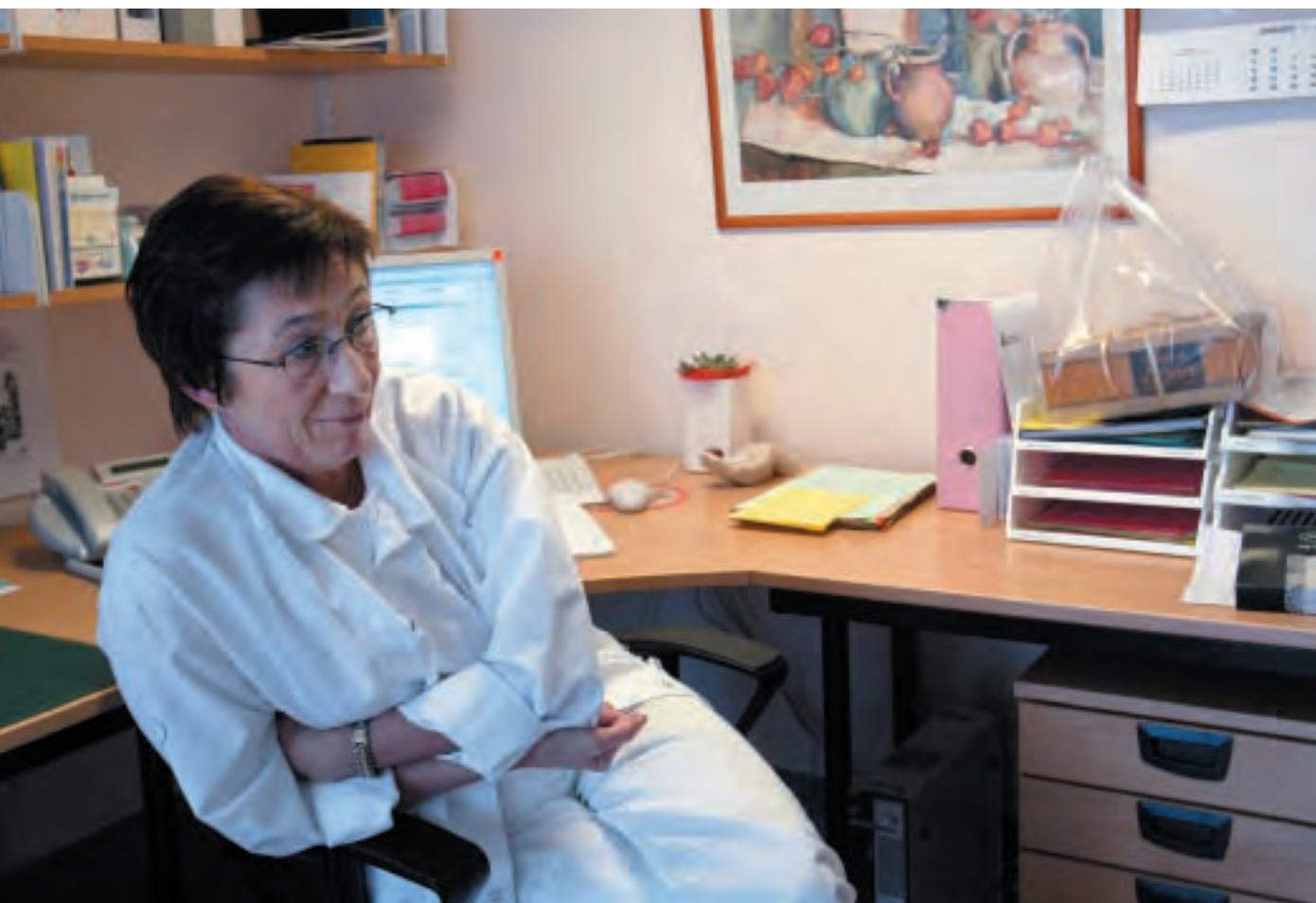
Ända sedan starten 2001 har klinikkens utspridda verksamhet varit ett dilemma. I sjukhusets stora kropp är enheten inte samlad, utan strålbehandling-
en finns på ett ställe och onkologimottagningen, klinisk prövningsenhet och dagvården många korridorer och våningar bort.

– Kliniken behöver komma ihop sig

geografiskt, det är för långt mellan de olika delarna och det är något som förvaltningsledningen tagit tag i och jobbar med. Arbete pågår för att vi ska kunna flytta ihop och det gör att vi får ännu bättre möjligheter att ta emot patienter, säger Lena Carlsson.

ANSVAR FÖR CANCERBESKED

Mammografin i Sundsvall har en viktig roll. Dess klinikchef Leena Starck understryker gärna hur mycket hon trivs med det helhetsansvar hon har tillsammans med kollegan Hans Wallin jämfört med en del andra mammografikliniker i landet.



Bröstsköterskan Britt Andersson finns hela tiden med som kontaktperson för kvinnor som fått cancerbesked. "Det är ett krävande jobb, ibland dräneras man helt på energi. Men det är också ett väldigt positivt jobb som ger mycket tillbaka", säger hon. Den här dagen står en tårta i en kartong på hennes bord, en symbolisk gest från en patient som upplevt stort stöd.



Den digitala rondan på strålbehandlingen i Sundsvall är en videokonferens. Tillsammans med kollegorna i Umeå går man igenom vilka åtgärder som är mest lämpliga för ett antal patienter.

>> Klinikerna är sammankopplade elektroniskt, med en gemensam databas och en videokonferens-utrustning ... <<

– Jag tycker att vi har ett smart sätt att arbeta. När en kvinnlig patient kommer hit på remiss gör vi utredningen klar hos oss med det som behövs, mammografi, ultraljud, provtagning och så vidare, säger Leena Starck. Vi ger besked om undersökningsresultatet oavsett om det handlar om att ge ett cancerbesked eller ett ”lugnande besked”. I förekommande fall remitterar vi patienter vidare till kirurgkliniken för bedömning eller operation.

Beskeden om tumörer som upptäcks på mammografin är tunga att ge, men det har visat sig vara av stort värde för den drabbade kvinnan att inte behöva gå mellan olika instanser och vänta på ett besked.

– Om vi hittar något skulle det kännas fel att patienten inte får veta det direkt. Ska jag ge ett cancerbesked så vill jag ha gott om tid. Vi byter miljö och sätter oss där det är lugn och ro. Jag lurar aldrig, och finns det tröst att ge så gör jag det. Är tumören mindre än tio millimeter så är det goda chanser att det går bra och då säger jag det, säger Leena Starck.

En gång i veckan har man bröstcancer-rond och där medverkar bröstsköterskan Britt Andersson som har en central roll i vårdapparaten. Man kan säga att hon gör den lite mänskligare genom att vara en kontaktperson som finns där hela tiden.

– En kvinna som fått ett besked kan

reagera precis hur som helst, det viktiga är att försöka förmedla en sorts trygghet, säger Britt Andersson. Jag har arbetat i två år som bröstsköterska men har lång erfarenhet av cancerpatienter och jag vet att de första känslorna inte stannar kvar, de kommer att känna annorlunda efter ett tag.

– För att bröstpatienterna ska kunna bearbeta sina känslor erbjuds de att delta i ett informationsprogram. En viktig bit i programmet är att få träffa kvinnor, i samma ålder eller som har liknande behov, i små grupper där de får prata, säger Britt Andersson.

PLATSBRIST BLEV RUBRIKER

Samma dag Onkologi i Sverige besöker



onkologen i Sundsvall figurerar klinikchefen Lena Carlsson i den större av lokaltidningarna. Uppmärksamheten gäller brist på dagvårdplatser. I artikeln berättas att patienter tvingas ta emot cellgiftsbehandling i väntrummet, en situation som Lena Carlsson naturligtvis ogillar.

Historien har blivit en het potatis i Sundsvall. Vår intervju avbryts när ett nyhetsteam från TV4 ringer och vill komma och göra ett inslag.

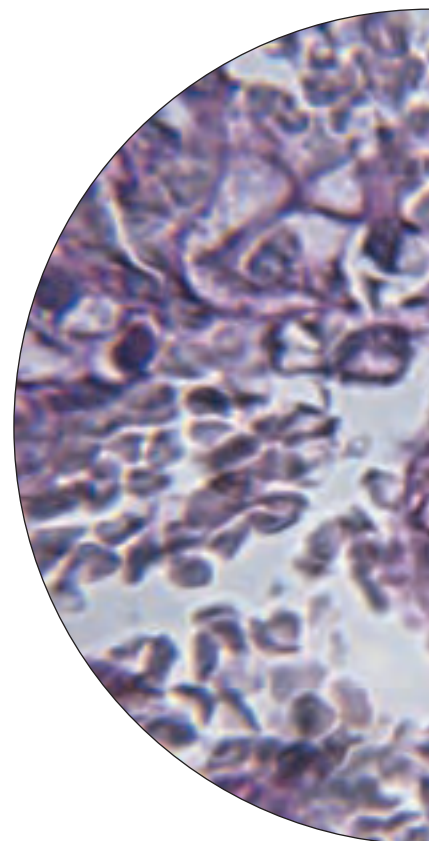
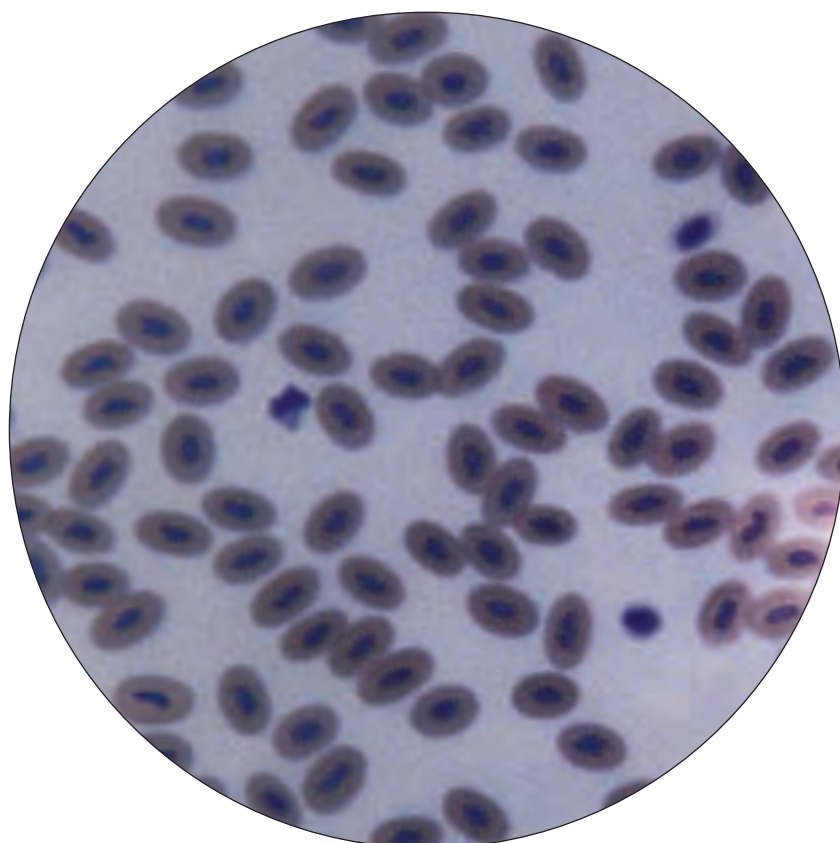
– Vi har inte ont om platser just nu, men vi har haft brist. En av orsakerna är att möjligheterna att behandla med cellgift ökar och att varje enskild behand-

ling blir längre när läkemedlen blir allt mer avancerade, säger Lena Carlsson.

Hennes förhoppning är att de nya lokalerna blir rymligare och att problemet snart är historia. Onkologkliniken i Sundsvall lyckas ändå ge en mycket god och uppskattad vård. Ett tecken på detta är utmärkelsen från Bröstcancerförningarnas riksorganisation BRO, som i fjol gav kliniken 10 000 kronor med motiveringen: "För uthålligt och framgångsrikt arbete att bygga upp en onkologiklinik och strålbehandlingsenhet till gagn för bröstcancerpatienter i hela norra Sverige".

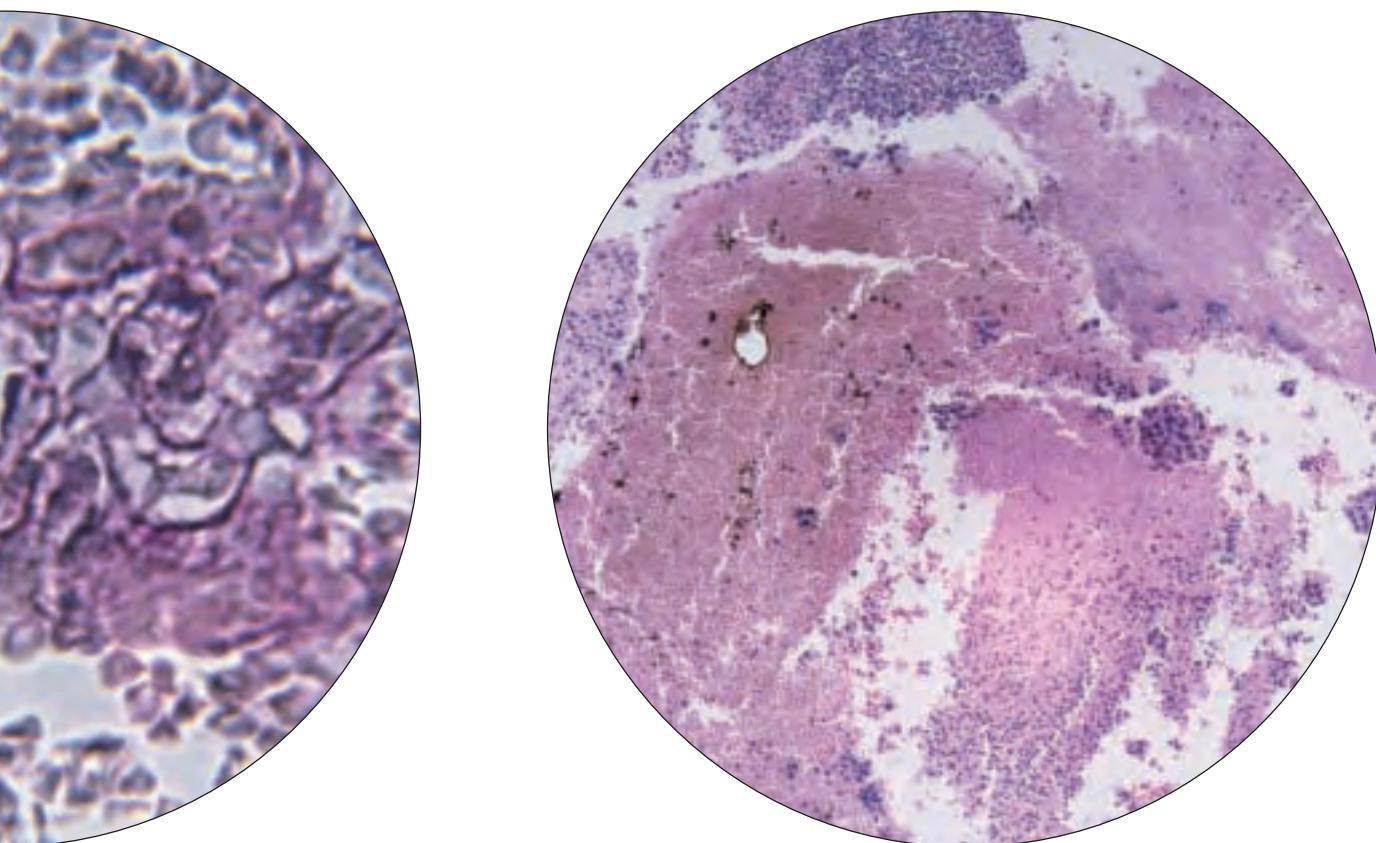
>> Här dyker också ytterligare ett exempel på samverkan mellan Umeå och Sundsvall upp. Ulrika Rönningås satellitbehandlar gynecancerpatienter som bor i Sundsvallsområdet men ingår i en studie i Umeå."<<

ANDERS LÖVGREN FRILANSJOURNALIST FOTO: RALF BERGMAN



NY TUMÖRBIOLOGI PÅ VÄG IN PÅ KLINIKEN

AACR-konferenserna i Boston och Philadelphia i november i fjol fångade upp en hel del av den forskning som befinner sig i gränssnittet mellan tumörbiologi och ny klinisk praktik. Professor **Arne Östman**, Karolinska institutet tar här upp tre områden från konferenserna: [apoptosinducerande läkemedel](#), [nya teorier om metastasering](#) och [antiangiogen behandling](#).



De båda AACR-sponsrade konferenserna (American Association of Cancer Research) "Anti-angiogenesis and drug delivery to tumors" i Boston och "Molecular targets and cancer therapeutics" i Philadelphia gav tillsammans en rik bild av de möjligheter som erbjuds när tumörbiologisk förståelse kan omsättas i läkemedelsutveckling och kliniska prövningar. Parallellt med denna entusiasm manades också till ödmjukhet inför den kliniska komplexiteten.

Jag kommer här att presentera några av de teman och fynd som diskuterades under tre rubriker: Apoptotiska signalvägar – mål för nya riktade terapier, En ny modell för mekanismerna bakom metastasering och Antiangiogen behandling efter bevacizumab/Avastin.

Apoptotiska signalvägar – mål för nya riktade terapier. De flesta cancerläkemedel som introducerats de senaste åren har utvecklats ur insikten i den be-

tydelse tillväxtfaktorstimulering har för cancercellers växt (trastuzumab/Herceptin, imatinib/Glivec, cetuximab/Erbitux, erlotinib/Tarceva) och för tumör-angiogenes (bevacizumab/Avastin). Ett annat signalsystem där tumör- och cellbiologisk insikt nu är på väg att omvandlas till läkemedel är apoptos eller programmerad celledöd.

Tumörceller kännetecknas, vid sidan av överaktiva tillväxtfaktorstyrda signalvägar, också av en nedsatt aktivitet av de system som leder till apoptos. Detta är ofta en konsekvens av mutationer, eller epigenetiska förändringar, som leder till förlust av de proteiner som stimulerar denna process eller till överproduktion av antiapoptotiska proteiner.

De signalvägar som leder till apoptos brukar delas in två huvudgrenar. De som styrs av ligandaktiverade "dödsreceptorer" på cellytan och de som initieras från mitokondrier som svar på olika former av cellulär stress, till exempel DNA-skador och fria radikaler (*figur 1*).

Den mitokondriella vägen regleras i stor utsträckning av en grupp proteiner i bcl-familjen, av vilka det finns både pro- och antiapoptotiska varianter. Både den receptorstyrda och den mitokondriereglerade apoptosen verkställs genom aktivering av en grupp proteaser – caspaser.

APOPTOSSTIMULERANDE PROTEINER

Karaktäriseringen av dessa signalvägar har öppnat för en mängd möjligheter att utveckla läkemedel vars verkningsmekanism består i att aktivera proteiner som stimulerar apoptos eller att blockera antiapoptotiska proteiner. Med avseende på den första strategin leds utvecklingen av substanser som aktiverar dödsreceptorerna.

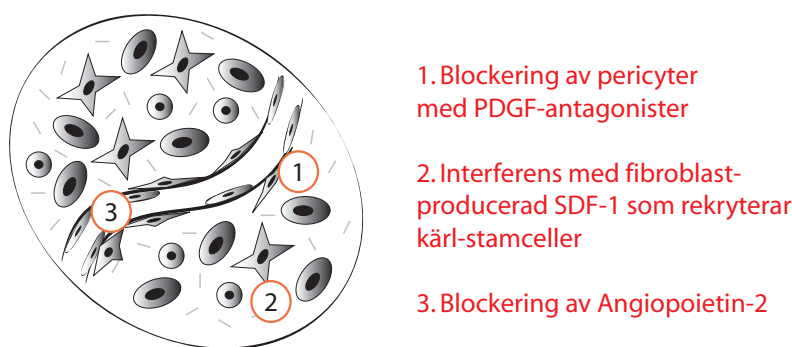
De substanser som där kommit längst i klinisk utveckling är agonistiska antikroppar som binder till dödsreceptorer på ett likande sätt som de naturliga liganderna och därigenom stimulerar till celledöd. Flera sådana antikroppar, rik-

Exempel på nya strategier för stimulering av apoptos



Figur 1.

Exempel på nya strategier för antiangiogen behandling



Figur 2.

tade mot dödsreceptorerna DR4 eller DR5, befinner sig i tidiga kliniska studier, som monoterapi eller i kombination med cytostatika. En annan väg som också provas är behandling med en rekombinantvariant av det protein, TRAIL, som är den naturliga aktiverande ligan för DR4 och DR5.

Parallellt med dessa studier pågår också försök som syftar till att blockera effekterna av de antiapoptotiska proteinerna. Den substans som har funnits tillgänglig för klinisk utvärdering längst är en antisense-molekyl (G3139/oblimer-sen/genasense/Genta) riktad mot det antiapoptotiska proteinet bcl-2.

Flera fas I/II studier av såväl solida tumörer som leukemier har rapporterats de senaste åren. Liksom med andra antisensebaserade terapier har dock också en viss oro uttryckts över förmågan att nå en tillräckligt hög grad av blockering av målprotein.

Sammanfattningsvis befinner sig alltså utvecklingen av proapoptotiska läkemedel i en spännande och dynamisk fas, och ur ett tumörbiologiskt perspektiv finns det goda skäl att tro att dessa om några år kommer att ha introducerats i

kliniken. Klas Wimans artikel i detta nummer av Ois ger exempel på svensk verksamhet inom detta område.

En ny modell för mekanismerna bakom metastasering Den presentation som väckte störst uppmärksamhet på angiogeneskonferensen i Boston i november hölls av David Lyden från Cornell University, New York. Hans rapport, som publicerades som en fullängdsartikel i Nature månaden därefter, introducerade en ny beskrivning av metastasering, och presenterade också nya tänkbara behandlingsstrategier.

Hans studie utgick från flera fynd de senaste åren som framför allt i djurmodeller visat att tumörangiogenes och stromabildning i metastaser innefattar inrekrytering av benmärgsderiverade kärl- och stromastamceller. Den nya studien antyder att dessa celler inte bara dras till metastaser under deras växt och expansion, utan att de anländer till vävnaden före de metastaserande tumörcellerna.

Med den terminologi som Lyden använde bidrar de därigenom till att skapa en "premetastatisk nisch" med egenskaper som gynnar expansion av spridda tu-

mörceller. Hans studier antydde också att de signaler som bestämmer denna stamcellsinvandring har sitt ursprung i faktorer som härstammar från de maligna cellerna i primärtumören.

Dessa faktorer leder till en omvandling av normala stromaceller i andra organ på ett sätt som gynnar "fasthållande" och växt av de benmärgsderiverade stamcellerna. Huruvida denna process, som Lyden övertygande dokumenterat i djurmodeller, är relevant också för metastasering i patienter kommer säkert att intensivt studeras den närmaste tiden.

Om så är fallet öppnar sig ett flertal hittills oprövade strategier för att förhindra metastasering. Strategierna skulle kunna inrikta sig på antingen de steg som förbereder vävnad för stamcellsinvandring eller att blockera stamcellernas förmåga att skapa den av Lyden definierade premetastatiska nischen.

Anti-angiogen behandling efter bevacizumab/Avastin På konferensen i Boston höll Peter Carmeliet, Katholieke Universiteit Leuven, Belgien, en översiktsföreläsning om angiogenes som fängade upp många av de teman som också i detalj diskuterades på det stora Philadelphia-mötet om "molecular therapeutics". Två teman refereras i följande stycken: "Nya antiangiogena strategier riktade mot stroma- och stamceller" och "Mekanismer bakom resistens till antiangiogena substanser".

Det första antiangiogena läkemedlet VEGF-antikroppen bevacizumab/Avastin verkar genom att förhindra VEGF-stimulering av endotelceller, vilket förhindrar dessa cellers delning och migration. Ett flertal komplementära ansatser provas nu som riktar sig mot andra proteiner och celltyper inblandade i angiogenes (figur 2). Pericyter, som omger tunna kärl, är attraktiva i detta sammanhang.

Flera nya substanser, däribland SU11248/Sutent och sorafenib/Nexavar, som båda just godkänts av den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA på grund av positiva effekter i njurcancer, verkar sannolikt bland annat genom att samtidigt kunna interferera med VEGF-beroende endotelceller och PDGF-beroende pericyter.

En annan celltyp som sannolikt bidrar till angiogenes är tumörfibroblaster

som producerar faktorer viktiga för inkrytering av progenitorceller som bidrar till tumörers kärlbildning. En faktor av särskild betydelse för denna process är SDF-1, som följaktligen också är föremål för läkemedelsutveckling.

Slutligen redovisades också nya och lovande resultat i djurmodeller med antikroppar riktade mot Angiopoietin-2, en tillväxtfaktor som framför allt tros ha betydelse för endotelcellers funktionella utmognad.

RESISTENS INTE LÄNGRE OSANNOLIK?

Ett argument som ofta använts för att hävda fördelen med angiogeneshämmare är att resistensutveckling är osannolik på grund av denna celltyps förmodade genetiska stabilitet. I presentationer på båda mötena visades resultat som utma-

nade denna dogm. Från studier i tumörmodeller tillhandahöll Klagsbrun och medarbetare tydliga bevis på att tumörendotelceller, till skillnad från normala endotelceller, uppvisar cytogenetiska förändringar inklusive aneuploidi, amplifieringar och abnormala centrosomer.

Dessa egenskaper utvecklades ytterligare när celler hölls i odling, vilket togs som intäkt för att tumörendotelceller tillägnat sig en inneboende egenskap av genetisk instabilitet. Fynden väckte stort intresse, men det poängterades också att ännu återstod en hel del analyser innan det kunde säkerställas att denna mekanism även är relevant för resistens till VEGF-antagonister i kliniska sammanhang.

Fördjupad läsning

Carmeliet, P. Angiogenesis in life, disease and medicine, Nature, 438, 932-936, 2005

Kaplan, RN. VEGFR1-positive hematopoietic bone marrow progenitors initiate the pre-metastatic niche, Nature, 438, 820-827, 2005

Rowinsky, EK. Targeted induction of apoptosis in cancer management: the emerging role of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand receptor activating agents. J Clin Oncol., 23, 9394-407, 2005

ARNE ÖSTMAN PROFESSOR, INSTITUTIONEN FÖR ONKOLOGI-PATOLOGI, CANCERCENTRUM, KAROLINSKA INSTITUTET



Rekommenderad lindring vid långvarig svår opioidkänslig smärta såsom smärta vid cancer

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

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

DOLCONTIN®

morfinsulfat

Dolcontin/Dolcontin Unotard (morfinsulfat)

Styrkor: Dolcontin depottabletter (12-timmars effekt) 5, 10, 30, 60, 100 och 200 mg. Dolcontin depotgranulat (12-timmars effekt) 20, 30, 60 och 100 mg. Dolcontin Unotard (24-timmars effekt) 30, 60, 90, 120, 150 och 200 mg. Indikation: Långvarig svår opioidkänslig smärta såsom smärta vid cancer.

För komplett information: www.fass.se

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

Beroendeframkallande medel.

❖ Iakttag största försiktighet vid förskrivning av detta läkemedel.

Narkotiskt analgetikum

❖ △ R

N02A A01

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

Pfizer



KLINISK ONKOLOGI FÅR EN ÅRSKRÖNIKA: VAD VAR VIKTIGAST 2005?

För första gången publicerar Journal of Clinical Oncology en sammanställning över de viktigaste framstegen under 2005. Professor **Mef Nilbert** och överläkare **Elisabet Lidbrink** finner rapporten mycket användbar inom den svenska kliniska verksamheten.

För första gången utkommer Journal of Clinical Oncology med en "vetenskaplig årskrönika" över de viktigaste framstegen inom klinisk onkologisk forskning som publicerats eller presenterats under 2005.

Rapporten har sammanställts av ett 20-tal ledande onkologer och cancerspecialister, de flesta från USA. Detta är väl alldeles naturligt för en "ASCO special article", men här finns möjligen en svaghet: Hade rapporten sett annorlunda ut om skribenterna varit européer?

Det är svårt att genomskåda hur studierna valts ut och hur framsteg har klassats. Nu är det inte en i strikt bemärkelse vetenskaplig översikt, utan en översikt av de forskningsresultat under det gångna året som bedöms få eller redan har fått kliniskt genomslag. Rapporten omfattar klinisk cancerforskning inom epidemiologi, prevention, screening, behandling, såväl traditionell som målstyrd, samt livssituation hos individer som haft cancer.

ÖVERGRIPANDE FRAMSTEG

Rapporten inleds med en summering av fynden och presenterar därefter betydande framsteg (major advances) och viktiga forskningsfynd (notable research) inladdade i tumör/profilområden (*se tabell*).

De övergripande framsteg som beskrivs inom nya adjuvanta standardbehandlingar vid bröstcancer, lungcancer och coloncancer är:

- Två stora kliniska studier har visat att anti-HER2-antikroppen trastuzumab halverar risken för återfall och minskar risken för död med en tredjedel hos individer med HER2-överuttryckande bröstcancer.
- Adjuvant kemoterapi vid tidig icke-småcellig lungcancer minskar återfallsrisken med 40 procent och ger en signifikant ökad femårsöverlevnad.
- Tillägg av oxaliplatin till 5-FU/leukovorin vid adjuvant behandling av coloncancer minskar risken för återfall med 21–24 procent.

Målstyrda behandlingar visar effekt i flera vanliga cancertyper:

- Angiogenesinhibitorn bevacizumab ökar överlevnaden vid avancerad icke-småcellig lungcancer och coloncancer.
- Rituximab och I-131 tositumomab leder till förlängd remission vid B-cellslymfom.
- Cetuximab som tillägg vid behandling av öron-näsa-halstumörer kan öka överlevnaden och ge bättre larynxfunktion.
- Flera nya målstyrda behandlingsalternativ visar effekt vid behandling av njurcancer.

Andra viktiga framsteg är HPV (humant papillomvirus)-vaccin, nya behandlingsmöjligheter för myelodysplastiskt syndrom, neoadjuvant behandling av ventrikeltumörer och behandlingseffekt av temozolomid vid glioblastom. Framstegen presenteras därefter separat för varje tumörtyp (*se tabell*).

FÖREBYGGANDE AV CANCER

Inom området prevention tycks en möjlig effekt av aspirin vara kopplat till vissa cancertyper. I de amerikanska undersökningarna Women's Health Initiative (n=40 000) kunde lågdos aspirin inte förhindra cancerutveckling, medan Nurse's Health Study (n=80 000) visade halverad risk för coloncancer hos individer som använde NSAID (inflammationsdämpande, smärtlindrande och febernedsättande medel) eller aspirin under längre tid.

Under 2005 visade fyra studier att vitamin E inte minskar cancerrisken, men möjligen kan öka risken för hjärtsjukdom.

Statiner har däremot i fyra retrospektiva studier visats minska risken för bröstcancer, lungcancer, coloncancer och prostatacancer med upp till 50 procent. Sammanfattningsvis behöver kosttillskottens eventuella cancerpreventiva betydelse undersökas i randomiserade kliniska studier innan rekommendationer kan utfärdas.

Rapporten lyfter fram problem kring tillgången till modern cancerbehandling även i länder med väl utvecklad sjukvård. I USA påverkar försäkringarna om man kan delta eller inte i screeningprogram. Låginkomsttagare, minoritetsgrupper och invandrare diagnostiseras senare, med mer avancerade tumörstadiet och de söker i mindre omfattning specialiserad sjukvård.

Även geografiska, kulturella och språkliga barriärer påverkar patientens chans till bästa möjliga behandling. Vidare varierar behandlingen, även när det finns behandlingsprogram, såväl mellan olika regioner som mellan onkologer inom regionerna.

Att det kan krävas vård även av canceröverlevare lyfts fram som en viktig framtidsfråga. I USA finns 10 miljoner canceröverlevare. I Sverige är siffran cirka 350 000, men dessa tal kommer att öka med åldrade befolkningar och genom de framsteg inom cancerbehandling som här beskrivits.

Ett ökande antal studier har undersökt dessa individers livssituationer och data som framkommit under 2005 visar att vuxna barncanceröverlevare har fem

gånger ökad risk att drabbas av hälsoproblem, ibland allvarliga, än deras friska syskon. Även efter framgångsrik behandling av bröstcancer eller lymfom kan livskvaliteten påverkas negativt.

Flera studier antyder också att livsstilsförändringar, till exempel minskad mängd fett i kosten, aspirinbruk och regelbunden fysisk aktivitet, kan minska risken för återfall i sjukdomen.

ANVÄNDBAR SUMMERING AV 2005

Vi har med nöje läst rapporten och kan konstatera att fynden var för sig är välkända, men att det är trevligt att få denna forskningssummering. Efter 30 minuters läsning kan man lättare summera framstegen också inom de tumörtyper man inte specialiserat sig på.

Den här rapporten skulle våra ST-läkare, liksom våra tumörbiologiskt inriktade doktorander och postdocs, kunna läsa med stor behållning.

Här finns underlag för viktiga diskussioner som vilken dokumentation som krävs och hur snabbt nya fynd skall tillämpas. Rapporten skulle också kunna utgöra ett incitament för att meddela framsteg till annan vårdpersonal och

motivera nya onkologiska behandlingsprinciper.

Att visa på forskningens tillämpning blir allt viktigare inom vetenskapssamhället och i denna process kan rapporten kanske spela den viktigaste rollen. Genom en bra och bred förankring av det vetenskapliga underlaget liksom det kliniska värdet av nya behandlingar kan ny kunskap inom klinisk onkologi överföras också till allmänhet, lobbygrupper, sjukvårdspolitiker och beslutsfattare.

När man lägger ifrån sig Clinical Cancer Advances 2005 kan man konstatera att:

- Det är en glädje att få arbeta i ett så expansivt fält, där en imponerande mängd forskning snabbt får klinisk tillämpning.
- Det är spännande att läsa en rapport där alla referenserna utom en är från 2005 (även om man får bortse från referens 45).
- Det blir en utmaning att i slutet av 2006 slå vad med kollegorna på kliniken om vilka framsteg som kan komma med i första numret av Journal of Clinical Oncology 2007.

Betydande framsteg och viktiga forskningsfynd inom olika tumörområden

Bröstcancer	Gastrointestinal cancer	Lungcancer	Urogenital cancer	
Adjuvant trastuzumab halverar återfallen och ökar överlevnaden	Oxaliplatinnehållande kemoterapi alternativ standardbehandling och tillägg av bevacizumab kan öka överlevnaden	Adjuvant kemoterapi effektiv vid icke-småcellig lungcancer	Att behandla eller inte vid prostatacancer; män under 65 år kan rekommenderas kirurgi, medan ingen vinst finns hos äldre män	Betydande framsteg Viktiga forskningsfynd
Bevacizumab i kombination med Taxol förlänger tiden till progress	Kemoterapi ökar överlevnaden vid ventrikeltcancer	Tillägg av bevacizumab till kemoterapi vid icke-småcellig lungcancer förbättrar överlevnaden	Målstyrd behandling visar effekt vid njurcancer	
Fettsnål kost och regelbunden motion kan minska risken för återfall	Coloskopi känsligaste metoden för coloncancerscreening	CNS tumörer	Barncancer	
Aromatasinhibitorer kan vara mer effektiva än tamoxifen för att förhindra återfall	Analys av mutationer i faeces lovande, men har lägre sensitivitet än coloskopi	Temozolomid i kombination med strålbehandling kan vara verksamt vid glioblastom	Hälsoproblem (t.e.x. hjärtproblem, lungfibros och sekundär maligniteter) 5 gånger vanligare hos vuxna som överlevt barncancer	
Hematologi och lymfom	Sunitinib effektivt mot imatinib-resistent GIST och ökar överlevnaden	Strålbehandling inte alltid nödvändigt till barn med medulloblastom	ÖNH cancer	
Lenalidomid verksamt för 30% av MDS patienter, kopplat till deletion av 5q	Erlotinib i kombination med gemcitabin ökar överlevnaden vid pankreascancer	Gynekologisk cancer	Cetuximab och kemoterapi ökar överlevnaden vid recidiv	
Thalidomid sänker recidivfrekvensen i myelom		Vaccination mot HPV16 och HPV18 förhindrar HPC infektion och kan minska cervixcancerrisken	Hudtumörer	
Målstyrd behandlingar effektiva vid lymfom			Ökande incidens av melanom och annan hudcancer hos unga (<40 år)	

Clinical Cancer Advances 2005; Major Research Advances in Cancer Treatment, Prevention, and Screening – a Report from the American Society of Clinical Oncology. Journal of Clinical Oncology 2006;24 (1):190-205

ELISABET LIDBRINK ÖVERLÄKARE, RADIUMHEMMET, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET



MEF NILBERT PROFESSOR, ONKOLOGISKA KLINIKEN, UNIVERSITETSSJUKHUSET, LUND



ANTAL BEHANDLINGAR FÖR KRONISK ÖKAR

Kronisk myeloisk leukemi (KML) beskrevs första gången av Virchoff på 1840-talet. Under påföljande hundra år fanns ingen meningsfull behandling. En av de substanser som provades var arsenik. Jämfört med denna tidsperiod har det senaste halvseklats utveckling av behandlingsarsenalen vid KML varit minst sagt remarkabel, skriver professor **Bengt Simonsson**, Akademiska sjukhuset i Uppsala.

KML är en relativt ovanlig malign blodsjukdom, incidensen är ett fall på 100 000. Många patienter är vid sjukdomsdebuten helt symtomfria och diagnosen ställs ofta vid provtagning för symtom eller orsaker som inte är relaterade till sjukdomen.

Diagnostiskt för KML är förekomst av Philadelphiakromosom (Ph) hos en patient med kraftigt ökad bildning av granulocyter. Ph uppstår genom en translokation mellan kromosomerna 9 och 22. Den leder till en fusion av generna BCR och ABL. Detta BCR/ABL aktiverar med sin tyrosinkinasaktivitet flera intracellulära signalvägar som hos



ALTERNATIV MYELOISKLEUKEMI

celler orsakar ökad delning och förlängd överlevnad. Härigenom sker en autonom expansion av den leukemiska klonen och BCR/ABL är därför av stor betydelse för patogenesen vid KML.

Det största kliniska problemet vid KML är att om sjukdomen inte behandlas mycket effektivt tidigt i förloppet transformeras den till akut leukemi, som är mycket svårbehandlad och oftast leder till att patienten avlider. Vid alltför mild behandling uppträder denna transformation vanligen tre till fyra år efter det att KML-diagnosen ställts.

Behandlingseffekt vid KML bedöms utifrån kliniska symtom samt hematolo-

giskt, cytogenetiskt (Ph-positiva meta-faser i benmärg) och molekylärt svar (mätt i blod med en PCR-metod för kvantifiering av BCR/ABL). Hur hematologiskt, cytogenetiskt respektive molekylärbiologiskt svar kan användas för att mäta kvarvarande mängd tumör framgår av figur 1. Major molecular response (MMoR), stort molekylärt svar, innebär således att den ursprungliga tumörmassan reducerats med 99,9 procent.

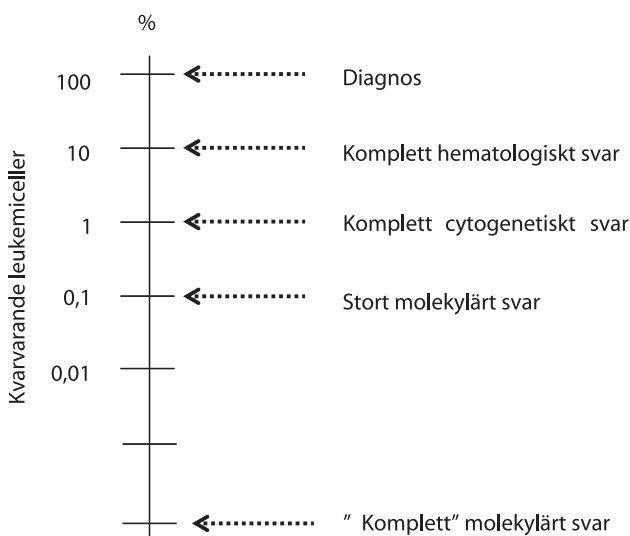
Eftersom behandlingsmålet i de allra flesta fall är MMoR har kvantitativ PCR av BCR/ABL fått stor betydelse för utvärdering av behandlingseffekt vid

KML. Inom ramen för en europeisk samarbetsgrupp, European Leukemia Net med mailadress: www.leukemia-net.org, pågår ett mycket omfattande arbete för standardisering av denna analysmetod, så att behandlingsresultat kan jämföras och sammanställas i multinationella kliniska prövningar⁽¹⁾

BEHANDLINGSLTERNATIV

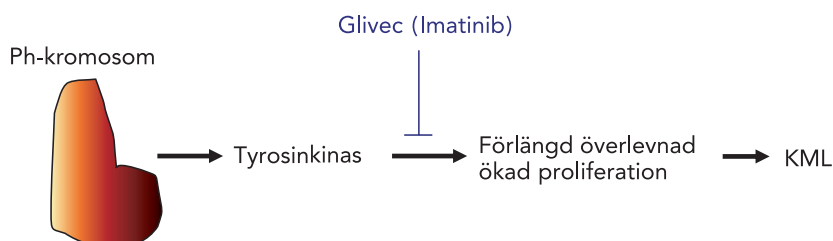
Vid symtomlindrande behandling, som knappast påverkar sjukdomens prognos, används vanligen Hydroxyurea eller Busulphan. Hydroxyurea är förstahandsmedlet på grund av färre biverkningar och därför att Busulphan ökar risken för

Behandlingsmål vid KML



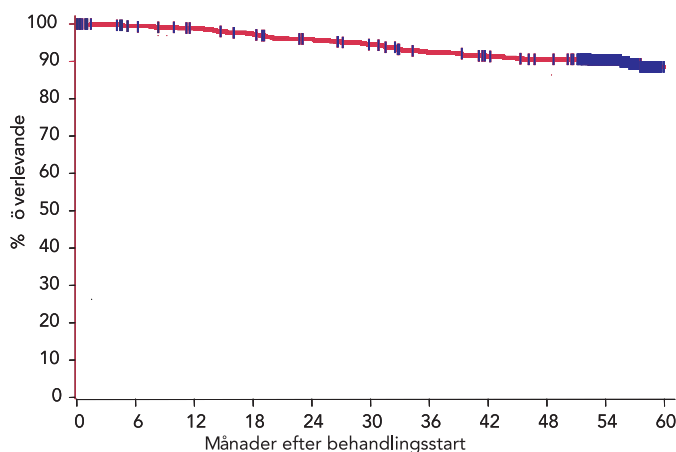
Figur 1. Bilden visar hur hematologiskt, cytogenetiskt respektive molekyllärbiologiskt svar kan användas för att mäta kvarvarande mängd tumör.

Glivecs antileukemiska effekt



Figur 2. Glivec utövar sin antileukemiska effekt genom att hämma det tyrosinkinas som bildas av BCR/ABL-genen på Ph-kromosomen.

Överlevnad av Glivecbehandling



Figur 3. Patienter som behandlas med Glivec IRIS-studien. Beräknad överlevnad efter 54 månader är 90 procent (konfidensintervall 87-93).

transformation till akut leukemi. En meta-analys har visat att patienter på Hydroxyurea jämfört med Busulphan har cirka tio månader längre överlevnad⁽²⁾.

Benmärgstransplantation för behandling av KML introducerades på 1970-talet. Transplantation med egen benmärg (med eller utan rensning från Ph-positiva celler) har inte kunnat visa förlängd överlevnad. Transplantation med benmärg från besläktad eller obesläktad givare kan däremot till och med kura KML. Största bekymren med denna behandling är den dödlighet som orsakas av transplantationen, och förekomsten av avstöttningsreaktioner från den givna benmärgen.

Dessa problem har med åren dock reducerats genom bättre vävnadstypning, bättre möjligheter att behandla avstöttningsreaktion, och inte minst genom förbättrad diagnostik och behandling av infektionssjukdomar.

Flera långtidsuppföljningar visar att överlevnaden efter 10–20 år är drygt 50 procent och att den summerade återfallsrisken är cirka 25 procent. Återfall har rapporterats så sent som 21 år efter transplantationen⁽³⁾. I Sverige är överlevnaden efter tio år cirka 60 procent, oberoende av om givaren är släkt eller inte.

Studier pågår för att se om reducerad induktionsbehandling och om transplantation av blodstamceller i stället för benmärgsceller reducerar transplantationsrelaterad mortalitet och antalet återfall.

Interferon alfa (IFNa). Första behandlingsförsöken gjordes i mitten av 1980-talet. En viktig upptäckt var att man vid denna behandling (liksom vid intensiv cytostatikabehandling) kunde uppnå complete cytogenetic response (CCgR), komplett cytogenetiskt svar, det vill säga några Ph-positiva celler kunde inte påvisas i benmärgen. Den normala blodbildningen hade återställts.

Det viktigaste målet vid IFNa-behandling var att så mycket som möjligt minska tumörmassan med förhoppningen att risken för transformation till akut leukemi därigenom skulle minska. Flera randomiserade studier visade att så blev fallet. IFNa ensamt eller i kombination med Hydroxyurea eller Cytosar minskar

denna risk och förlänger överlevnaden med cirka 20 månader jämfört med om patienten enbart erhåller Hydroxyurea⁽⁴⁾. Det är tveksamt om tillägget av Hydroxyurea eller Cytosar till IFNa verkligen adderar någonting till behandlingseffekten.

Viktigt att notera är att en låg dos IFNa (3 miljoner enheter tre gånger i veckan) tolereras bättre än och tycks vara lika effektiv som standarddosen (5 miljoner enheter/m²/dag)⁽⁵⁾. IFNa har allra bäst effekt hos så kallade lågriskpatienter, där de som når CCgR har 70 procents chans att leva i tio år.

Tyrosinkinasinhibitorer (TKI). Man har länge känt till att oreglerad intracellulär tyrosinkinaktivitet leder till cancer i djurmodeller. Hos människa är cirka ett hundratal olika specifika tyrosin-kinaser kända.

Så sent som i början på nittioalet ansåg man det osannolikt att interaktion med ett tyrosinkinase skulle kunna leda

till specifik tumörcellsinhibition.

Trots detta arbetade många forskargrupper på att ta fram specifika TKI. Imatinib (Glivec) är exempel på en sådan inhibitor (figur 2). Den visade sig ha en kraftigt tillväxthämmande effekt vid studier både i provrör och på levande vävnad, bland annat på Ph-positiva tumörer och cellinjer.

De första kliniska försöken med Glivec startade i juni 1998. I en fas I-studie gavs det till patienter vars sjukdom var IFNa-resistent. Utvecklingen gick sedan mycket snabbt i fas II-studier på patienter där det förelåg IFNa-intolerans och/eller -resistens. Man fann mycket goda hematologiska och cytogenetiska svar.

Detta ledde till att Glivec blev registrerat som läkemedel två och ett halvt år senare för denna patientgrupp. Förutsättningen för registreringen var att en randomiserad studie initierades som jämförde Glivec 400 mg/dag med IFNa+ Cytostar, den så kallade IRIS-studien. Preliminära data från denna

studie ledde till att Glivec sedan registrerades för behandling också av nydiagnosticerad KML.

En uppföljning efter 54 månader av IRIS-studien presenterades vid ASH-konferensen (American Society of Hematology) i december 2005⁽⁶⁾. 553 patienter inkluderades i vardera behandlingsgruppen. Studiens primära mål, som var att jämföra behandlingseffekt mellan Glivec och IFNa+Cytostar, har inte gått att analysera. 65 procent av patienterna gick nämligen tidigt över till Glivecgruppen, framförallt på grund av biverkningar. Endast 18 patienter finns kvar i IFNa-gruppen jämfört med 397 i Glivecgruppen.

Långtidsuppföljning kan således bara göras på studiens Glivecbehandlade patienter. Dessa hade en kalkylerad överlevnad på 90 procent efter 54 månader (figur 3), vilket är betydligt bättre vid KML än vad som rapporterats i någon annan större klinisk studie. Det är skälet till att Glivec i dosen 400 mg/dag nu

ERBITUX®
CETUXIMAB

Blocks EGFR – opens new options

Metastatic colorectal cancer*

Targeting EGFR for enhanced therapy

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

Merck Oncology | Targeting Cancer for Better Lives

Erbitux®
Merck AB

Infusionsvätska, lösning 2 mg/ml F Rx
Antineoplastiskt medel, monoklonala antikroppar L01XC06

Deklaration. 1 ml infusionsvätska innehåller: Cetuximab 2 mg, natriumdivätefosfat, dinatriumfosfat, natriumklorid, vatten för injektionsvätskor. **Indikation.** Erbitux i kombination med irinotecan, är indicerat för behandling av patienter med epidermal tillväxtfaktorreceptor (EGFR)-positiv metastaserande kolorektalcancer efter terapi-svikt med cytotoxisk behandling innehållande irinotecan. **Varningar och försiktighet.** Endast patienter utan signifikant njur- och leverfunktionsnedsättning har studerats hittills (serumkreatinin ≤ 1,5 gånger, transaminaser ≤ 5 gånger och bilirubin ≤ 1,5 gånger den övre gränsen för normalvärdena). Cetuximab har inte studerats hos patienter med en eller flera av följande laboratorieparametrar: hemoglobin < 90 g/l, leukocyter < 3x10⁹/l, absolut neutrofilantal < 1,5x10⁹/l, trombocyter < 100x10⁹/l. Säkerhet och effekt av cetuximab har inte fastställts hos barn. Erfarenhet av cetuximab i kombination med radioterapi vid kolorektalcancer är begränsad.

Merck AB, Box 24084, 104 50 Stockholm, Sverige, Telefon 08-545 669 70, www.merck.se, www.erbitux.com, www.tarmcancer.nu

För övrig information se www.fass.se

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



utgör förstahandsvalet vid behandling av KML.

Biverkningarna av Glivec har varit relativt måttliga. Framförallt har det rört sig om benmärgspåverkan, leverpåverkan och vätskeansamling.

I IRIS-studien framkom också att andelen patienter som utvecklade sjukdomsprogress tycktes avta med åren. Andelen var cirka 3, 8, 5 och 2 procent under första, andra, tredje respektive fjärde behandlingsåret.

I studien har också påvisats värdet av CCgR och MMolR inom ett år. Prognosen var mycket bättre för de patienter som nådde dessa behandlingsmål. Således har ingen patient med KML i MMolR efter 12 månader ännu rapporterats ha sjukdomsprogress.

Viktig information från IRIS-studien är således den förlängda överlevnaden på Glivec och betydelsen av att patienter når MMolR så tidigt som möjligt under behandlingen. Terapimålet vid KML, både vid klinisk rutin och i kliniska prövningar, skall numera vara MMolR.

I en hel rad nationella och internationella kliniska prövningar utvärderas nu Glivec i högdos eller i standard-dos kombinerat vanligen med IFNa eller med Cytostar. I de nordiska länderna pågår två sådana prövningar och protokoll för dessa finns på svenska KML-gruppens hemsida www.sfhem.se/kml

TERAPISVIKT

På patienter där CCgR eller MMolR inte uppnåtts efter ett respektive ett och ett halvt år bör ändring av terapi övervägas. I första hand bör dessa patienter inkluderas i kliniska prövningar av Glivec i dubbel dos eller nya TKI. Åtminstone en sådan klinisk prövning förväntas starta, bland annat i Sverige, under första halvåret 2006.

Resistens för Glivec kan utvecklas av flera skäl. Ett sådant är mutation i Ph-kromosomen som påverkar bindningen av Glivec. Ett annat är minskad intracellulär koncentration av Glivec. Vid dåligt terapisvar bör man därför överväga mutationsanalys. I vissa fall av otillräckligt

svar kan det räcka med att öka Glivec-dosen till 600 eller 800 mg/dag. Patienten kan eventuellt också inkluderas i pågående kliniska prövningar av nya TKI (se nedan).

Patienter som inte fått Glivec-behandling och där transformation till accelererad fas eller akut leukemi utvecklats, kan i många fall framgångsrikt behandlas med Glivec i dosen 600-800 mg/dag. Rapporter om den här gruppen av patienter är relativt sparsamma, men mycket tyder på att terapieffekten är ganska kortvarig. Dessa patienter bör därför om möjligt snarast genomgå allogen benmärgstransplantation. Glivec kan här därför ses som en brygga över till transplantationen.

NYA TKI

Två nya TKI (Dasatinib från Bristol-Myers Squibb och AMN107 från Novartis) genomgår för närvarande klinisk prövning bland annat i Sverige. Båda substanserna har affinitet till det KML-specifika tyrosinkinaset och också till andra tyrosinkinaser, som kan vara involverade i sjukdomsprocessen vid KML.

Mycket lovande resultat har rapporterats från dessa droger på patienter i olika faser av KML och Ph-positiv akut lymfatisk leukemi där resistens och/eller intolerans mot Glivec föreligger ^(7, 8).

VACCINATION

Ett sätt att angripa små kvarvarande mängder KML-celler är immunterapi. Flera olika vacciner framställda bland annat från KML-specifika peptider har i tidiga studier getts till patienter. På små patientmaterial har noterats både önskat immunologiskt svar och i några fall också en reduktion av kvarvarande mängd tumörceller. Det tycks också som om vaccinationen kan ha en synergistisk effekt i kombination med Glivec. Större kliniska studier inom detta område är på gång.

SAMMANFATTNING

Behandlingsresultaten vid KML har under de senaste 50 åren genomgått en

dramatisk förbättring. Från mild symptomlindrande behandling via rejäl överlevnadsförlängning med Interferon, bot med allogen benmärgstransplantation och nu kraftigt förbättrad överlevnad med Glivec.

De viktigaste metoderna i behandlingsarsenalen är benmärgstransplantation, där behandlingsriskerna är stora men där sjukdomen kan botas, och behandling med Glivec. Överlevanden efter fem års Glivec-behandling är hög, men för närvarande vet vi inte någonting om utgången på längre sikt, varken med avseende på sjukdomsfri överlevnad eller biverkningar. Samtidigt är nya TKI med mycket lovande effekter på väg som kanske är ännu bättre behandlingsalternativ än Glivec.

Immunterapi i form av vaccination med KML-specifika peptider kan också snart vara ett värdefullt tillskott i behandlingsarsenalen.

Vikten av att nå behandlingsmålet 99,9 procent tumörreduktion och att noggrant övervaka terapiutfall med bland annat molekylärbiologiska metoder, kan inte nog betonas.

Patienter bör i görligaste mån inkluderas i kliniska prövningar. I Sverige pågår för närvarande sådana vid nydiagnosticerad KML och vid otillräcklig effekt av Glivec-behandling.

Referenser

1. Martin C et al. Blood. 2005; 106: 563a-564a.
2. Chronic Myeloid Leukemia Trialist's Collaborative Group. Br J Haematol. 2000; 110: 573-6.
3. Goldman JM et al. Hematol J. 2004; 5 (Suppl 2): 98, abstract 266.
4. Hehlmann R et al. Leukemia. 2003; 17: 1529-1537.
5. Kluin-Nelemans H et al. Blood. 2004; 103: 4408-4415.
6. Simonsson B, on behalf of the IRIS study group. Blood. 2005; 106: 52a, abstract 166.
7. Hochhaus A et al. Blood. 2005; 106: 17a.
8. Giles FG et al. Brit J Haematol. 2005; 129, Suppl 1: 3.



HÄLSOEKONOMISKA UTVÄRDERINGAR – ETT NÅLSÖGA ÄVEN FÖR ONKOLOGIN



Är det inte oetiskt att ställa ekonomiska krav vid val av bästa behandling av cancer? Nej, behovet måste ställas mot kostnadseffektivitet. Annars kan man riskera att behandlingar tolereras som har mycket liten eller osäker effekt och som samtidigt är mycket kostsamma. Vilket för en hälsoekonom verkar synnerligen oetiskt, skriver **Lars Åke Levin**, docent i hälsoekonomi vid Linköpings universitet.

Under de senaste åren har onkologin ställts inför ett relativt nytt problem. Åtminstone tydligare och mer accentuerat. Behandlingsalternativen har drastiskt ökat samtidigt som sjukvårdsbudgetarnas tillväxt varit klen.

Traditionellt har cancervården haft det exceptionellt väl förspänt när det gäller resurstilldelning inte minst beroende på att många cancersjukdomar är svåra och att cancer skrämmer, men också beroende på att kraftfulla intresseorganisationer och en stark specialistförening bedrivit ett framgångsrikt informations- och lobbyarbete.

Detta tillsammans har gjort att ekonomiska argument haft en både svag och sval ställning när det gäller valet av åtgärder som kan komma i fråga i världen av cancerpatienten.

Den nya generationens cancerläkemedel är kanske det exempel som tydligast beskriver den nya situationen. En enskild läkemedelsbehandling som kan kosta upp till tre-fyra hundra tusen kronor per patient kan snart förbruka en onkologkliniks hela budget. Om det sedan är en hel armada liknande läkemedel som kommer inseglande blir frågan både skarp och berättigad.

Är dessa behandlingar värda sitt pris och hur står de sig i jämförelse med övrig sjukvård?

Hälso- och sjukvård ses av de allra flesta som en rättighet och kan tyckas vara något som man har rätt att få i oinskränkt omfattning. Att hälsa är en fundamental rättighet som alltid ska prioriteras högst kan tyckas rimligt, eftersom god hälsa är en förutsättning för ett värdigt liv och att livet i sig är ovärderligt.

Samtidigt är vi alla medvetna om att våra samlade resurser är knappa och att vi tvingas fördela resurserna mellan olika områden där investeringar i hälsa och hälso- och sjukvård endast är ett område.

ANSTRÄNGD EKONOMI

På senare år har medvetenheten om att resurserna är knappa ökat i takt med att landstingens ekonomi blivit allt mer ansträngd. Orsakerna till detta är flera men några viktiga är:

- Låg tillväxt som ger en begränsad möjlighet till ökat skatteuttag.
- Åldrande befolkning med ett nytt sjukdomspanorama som kräver mer vårdresurser.
- Nya medicinska teknologier som ger möjlighet att behandla nya indikationer och fler patienter.

Den ansträngda ekonomin i sjukvården gör att man börjat ifrågasätta om man inte måste begränsa det offentliga

åtagandet och överföra ansvaret på individen, som får lösa det med individuella försäkringar eller genom att betala med den egna plånboken.

Vad som ska vara en rättighet eller inte avgörs helst genom medvetna val där nyttan av en åtgärd i sjukvården ställs mot den kostnad som åtgärden för med sig. Denna vägning kan göras osystematiskt där man riskerar att fatta inoptimala beslut som i slutänden drabbar patienterna. Eller också kan man försöka göra vägningen systematiskt det vill säga hitta system för hur kostnader och effekter ska vägas mot varandra så att de beslut som fattas blir så optimala som möjligt med avseende på måluppfyllnad. Man kan exempelvis maximera hälsan, överlevnaden eller livskvaliteten i befolkningen.

Läran om hälsoekonomiska utvärderingar är egentligen läran om hur man gör just systematiska vägningar av kostnader och effekter av interventioner inom hälso- och sjukvård. Hälsoekonomiska utvärderingar är ett delområde inom hälsoekonomi som i sin tur grundar sig på ekonomisk teori. Det innebär att det finns ett teoretiskt fundament att luta sig emot när man utvecklar utvärderingsmetoderna.

Samtidigt måste metoderna förhålla

sig till den ekonomiska teorin. Det vill säga att man bör prova om de valda metoderna är förenliga med teorin eller på vilket sätt de saknar förankring i den samma. Att utveckla nya metoder inom hälsoekonomisk utvärderingsforskning kräver därför att man är familjär med ekonomisk teori.

UTPRÄGLAT TVÄRVETENSKAPLIGT

Samtidigt är hälsoekonomiska utvärderingar ett fält som är utpräglat tvärvetenskapligt. Det bygger på ekonomisk teori applicerad på hälso- och sjukvård. Det innebär att man behöver djupa kunskaper om hälso- och sjukvårdens funktionssätt, medicinska teknologiers effektivitet, sjukdomars etiologi och epidemiologi. Det gör forskningssamarbetet mellan ekonomer och den medicinska professionen både nödvändigt, givande och spännande att utveckla.

Är det då etiskt försvarbart att överhuvudtaget bry sig om kostnaderna när man diskuterar medicinskt beslutsfattande i allmänhet och medicinska prioriteringar i synnerhet? I den statliga prioriteringsutredningen slogs fast att hälso- och sjukvården ska bygga på följande tre principer:

- Människovärdesprincipen
- Behovs-solidaritetsprincipen
- Kostnadseffektiviteten

Det är alltså lagstadgat att man aktivt ska ta hänsyn till kostnadseffektiviteten. Men kan det ändå inte vara oetiskt att ställa sådana höga värden som människoliv och patienters livskvalitet mot pengar och kostnader?

Ett vanligt argument för att inte bry sig om kostnaderna vid val av medicinska åtgärder är att livet i sig är ovärderligt, att det "måste få kosta" att rädda liv eller att förbättra livskvaliteten.

Vad ett sådant resonemang bottnar i kan vara ett oreflekterat antagande om att våra resurser är oändliga. Ekonomiska teorier och frågeställningar utgår i stället från motsatsen, att resurserna alltid är knappa och att det alltid finns alternativa användningar för våra resurser. Om resurserna vore oändliga så skulle det heller inte finnas några ekonomiska frågeställningar.

Verkligheten är en annan och anledningen till att intresset för hälsoekonomi har ökat kan givetvis förklaras med just en ökad medvetenhet om att resurserna

>>Vad som ska vara en rättighet eller inte avgörs helst genom medvetna val där nyttan av en åtgärd i sjukvården ställs mot den kostnad som åtgärden för med sig.<<

inte räcker till att tillfredsställa alla behov.

Som svar på frågan om det inte är oetiskt att väga hälsoeffekter mot vad det kostar kan man ställa en motfråga. Vad händer om man inte tar hänsyn till kostnaderna vid val av behandling? Vi riskerar då att våra begränsade sjukvårdresurser använd suboptimalt.

Till exempel kan stora resurser satsas på patienter där vinsterna av behandlingen är mycket marginella, samtidigt som resurserna undandras andra patienter där ett resursutnyttjande skulle bidra till en signifikant förbättrad hälsa. En sådan fördelning av sjukvårdsresurserna måste betraktas som både inhuman och oetisk. Men det är först när man tar hänsyn till kostnaderna i beslutet om vem som ska få behandling som detta uppenbaras.

Slutsatsen av detta resonemang blir att det i själva verket är oetiskt att inte ta hänsyn till kostnaderna vid val av vilka behandlingar som ska väljas. Man kan också uttrycka det som så att det är positivt att ta hänsyn till kostnaderna eftersom vi då har en chans att maximera hälsoeffekterna.

BESLUTSUNDERLAG FÖR RIKTLINJER

Det är alltså rimligt att ekonomiska aspekter bör ingå som underlag när beslut skall fattas om val av sjukvårdsåtgärder. Hälsoekonomiska utvärderingar bör därför ha en given plats som beslutsunderlag vid policybeslut, exempelvis vid utformandet av vårdriktlinjer, utarbetande av vårdprogram och vid prioriteringsarbete.

Att däremot vid det enskilda patientmötet "sitta med kalkylatorn i handen" är kanske mindre lämpligt. Ett skäl är att de hälsoekonomiska utvärderingsresultaten gäller på gruppnivå och inte enskilda patienter. De är därför mest lämpliga att använda vid principbeslut, exempelvis vid beslut om för vilka patientgrupper som en viss behandling skall göras tillgänglig.

Hälsoekonomiska utvärderingar benämns ibland "sammhällesekonomiska lönsamhetskalkyler". I detta ligger att man analyserar lönsamheten eller effektivite-

ten ur samhällets synpunkt. Det innebär att alla kostnader och effekter som uppstår i samband med eller på grund av den behandling vi utvärderar, ska tas med i vår analys, varhelst i samhället de uppstår.

När alla kostnader och effekter inkluderas säger man att man anlägger ett samhälleligt perspektiv. Varje avsteg från detta ger en inoptimal fördelning av resurser utifrån ett samhälleligt välfärdsperspektiv.

Samtidigt kan andra perspektiv vara relevanta utifrån ett partsintresse beroende på vem som läser och ska använda sig av utvärderingen. Exempel på andra relevanta perspektiv är:

- Patientens
- Klinikens
- Sjukhusets
- Landstingets
- Kommunens
- Statens
- Försäkringssystemets
- Arbetsgivarens

Beroende på val av perspektiv kommer analyserna att skilja sig åt när det gäller vilka kostnader som ingår. Om en klinikchef läser en hälsoekonomisk utvärdering som anlägger ett samhälleligt perspektiv kan denne tycka att kostnader som inte berör kliniken är ovidkommande.

Exempelvis kan en terapi visa sig spara kostnader för produktivitetsförluster på grund av sjukdom eftersom patienterna kan gå tillbaka till arbete i större utsträckning. Dessa vinster påverkar inte klinikens budget utan kliniken står för behandlingskostnaden medan kostnadsminskningen kommer patienten, försäkringssystemet och arbetsgivaren till godo.

Utifrån ett strikt klinikperspektiv förefaller produktivitetskostnaderna irrelevanta men ett annat sätt att se det är att patienten, försäkringssystemet och arbetsgivaren skulle kunna kompensera kliniken för de ökade kostnaderna. Att så vanligtvis inte sker beror mer på rigida finansieringssystem och vattentäta skott mellan huvudmän än att det samhälleliga perspektivet är fel.

>>Läran om hälsoekonomiska utvärderingar är egentligen läran om hur man gör just systematiska vägningar av kostnader och effekter av interventioner inom hälso- och sjukvård.<<

SUMMERAR ALLA KOSTNADER

Det är i detta sammanhang viktigt att framhålla att ett samhällsligt perspektiv inte är det samma som ett statligt perspektiv.

Ett statligt perspektiv innebär att man studerar något fenomen utifrån det ansvarsområde som staten har, det vill säga regering, riksdag, statliga verk och myndigheter samt rättsväsende.

Ett samhällsligt perspektiv innebär i stället att man räknar in effekterna för alla individer i ett oftast geografiskt definierat område, det som vi definierar som samhälle.

Hälsoekonomiska utvärderingar skiljer sig från traditionella kliniska studier genom att de syftar till att summera de kostnader och effekter som behandlingen ger upphov till. I det ligger att summera kostnaderna på kort sikt med kostnader som behandlingen ger upphov till på lång sikt.

Detsamma gäller behandlingens effekter på hälsan på både kort och lång sikt. En traditionell klinisk studie syftar ofta till att visa effekt efter en viss tid, exempelvis en månads mortalitet eller ett års morbiditet. Eftersom en ekonomisk utvärdering syftar till att göra en totalsummering behöver resultat från en aktuell klinisk studie kombineras med resultaten från studier med längre upp-

följningstid och information från epidemiologiska studier.

När studier kombineras i mer eller mindre avancerade modeller kan det uppstå metodologiska problem med avseende på skillnader i patientpopulation, inklusions- och exklusionskriterier med mera. Man kan även behöva göra mer osäkra antaganden för att en långsiktig kostnadseffektivitet ska kunna beräknas.

Dessutom ska medicinska data kopplas ihop med resurskonsumtionsdata och enhetspriser. Det är lätt att förstå att ekonomiska studier ofta blir komplicerade och innehåller en stor mängd data. Det står också klart att precisionen i skattningen av kostnadseffektiviteten också minskar med antalet ingående parametrar.

HÄLSOEKONOMISKA ANALYSMETODER

Utgångspunkten för hälsoekonomiska analysmetoder är att samhällets resurser för hälso- och sjukvård är begränsade och inte tillräckliga för att täcka alla individers behov av sjukvård. På grund av det är val och prioriteringar mellan olika alternativa strategier nödvändiga. Alla resurser har en alternativ användning, det vill säga resurserna kan användas på flera olika sätt, och beslutsunderlag i form av bland annat resultatet av hälso-

ekonomiska utvärderingar ska ligga till grund för prioriteringar. Det speciella med hälsoekonomiska analyser är att de tar hänsyn till både kostnader och effekter som uppstår exempelvis vid behandling av en sjukdom.

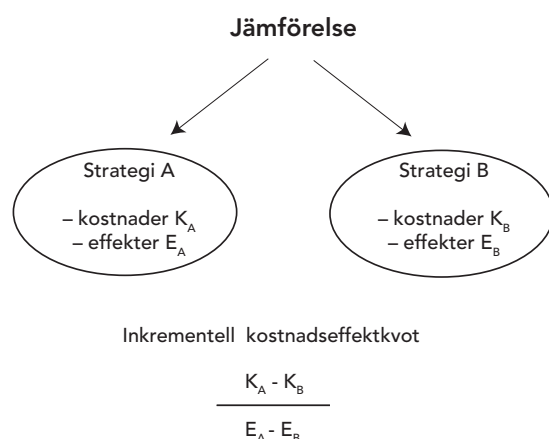
KOSTNADSMINIMERINGSANALYS

En kostnadsminimeringsanalys används då resultatet eller effekterna av två eller flera behandlingsprogram kan antas vara likvärdiga eller identiska. I sådana fall fokuserar utvärderingen på att hitta det minst kostsamma alternativet. Analysmetoden kan också ge information om kostnadernas fördelning mellan olika kostnadskomponenter och skapa förutsättningar för omfördelningar för att det minst resurskrävande alternativet ska kunna väljas.

Antag till exempel att det finns två behandlingsmetoder för en och samma sjukdom. Den ena är ett kirurgiskt ingrepp och den andra är behandling med läkemedel. Båda alternativen botar patienten men läkemedelsbehandlingen är mer resurskrävande. Effekterna är således lika medan kostnaderna för den ena strategin överstiger den andra. I detta fall bör således kirurgi förespråkas.

I tabell 1 är det tydligt att kirurgin är billigare och under förutsättning att effekten, det vill säga resultatet av behandlingen, är lika mellan de båda alternativen är det den behandlingsstrategin som ska väljas. Kostnadsanalysen kan också bidra med information om vilka delar av en behandlingsprocess som är "kostnadsdrivande". På så sätt kan arbe-

Figur 1. Jämförelse mellan tänkbara alternativ



Figur 1. Det är centralt i ekonomiska analyser att göra en jämförelse mellan olika tänkbara alternativ.

Tabell 1. Exempel på kostnadsminimeringsanalys

Kostnad/patient	Läkemedelsbehandling	Kirurgi
Läkemedel	100 000	50 000
Slutenvård	10 000	60 000
Hemsjukvård	10 000	0
Anhörigvård	5 000	8 000
Primärvård	1 000	1 000
Totalt	126 000	119 400

>>Enligt prioriteringslagen skall patienter med stora behov sättas före de med mindre behov.<<

ter med att begränsa de totala kostnaderna fokuseras till dessa poster.

Observera att exemplet är mycket förenklat. I många fall skiljer sig effekterna åt i något avseende. Kirurgistrategin kanske medför negativa biverkningar för patienten som är besvärande medan läkemedelsbehandlingen är förhållandevis vältolererad. I sådana fall är kostnadsminimeringsanalysen inte tillräcklig och att bara studera kostnaderna leder till inoptimala beslut.

KOSTNADSEFFEKTANALYS/KOSTNADSNYTTOANALYS (CEA, CUA)

Ekonomiska analyser av det här slaget belyser alltid en valsituation mellan två eller flera alternativa strategier. Analysen bör ta med alla relevanta kostnader och effekter som uppstår i de olika alternativa strategierna. Effektmåttet ska väljas med omsorg och vara ett mått på det som bedöms vara syftet eller målet med den studerade behandlingen. Det kan exempelvis vara sänkt blodtryck eller förlängt liv.

Om man använder sig av kvalitetsjusterade levnadsår som effektmått benämns analysen kostnadsnyttoanalys. Förhållandet mellan kostnaderna och effekterna, resultatet, beskrivs i en kostnadseffektanalys som en kvot. En strategi A jämförs med en alternativ strategi B (se figur 1). Observera att den ena strategin inte måste vara en behandlingsme-

tod. En strategi kan även jämföras med att göra ingenting alls.

I de flesta fall är totalkostnaderna ointressanta för analysen. Resultatet av en kostnadseffektanalys presenteras som en kvot, till exempel kostnad per vunnet levnadsår. Det handlar om att förändra verksamheten, exempelvis öka en insats eller minska en annan. Därför är det viktigare att studera de marginella effekterna – detta brukar kallas inkrementella analyser. I inkrementella analyser analyseras vilka ökade eller minskade kostnader och effekter som uppstår mellan två eller flera alternativa strategier.

KOSTNADS/INTÄKTSANALYS (CBA)

Den först utvecklade utvärderingsmetoden är den så kallade kostnads/intäktsanalysen som har en välfärdsteoretisk ansats, det vill säga målsättningen är att hitta verksamheter som ger största möjliga nytta åt så många individer som möjligt. Metodens stora fördel är att både kostnader och konsekvenser värderas i monetära termer (exempelvis kronor), vilket i sin tur ger en möjlighet att jämföra olika sektorer i samhället. På så sätt kan samhällets resurser fördelas så effektivt som möjligt.

Resultatet av en kostnads/intäktsanalys ger antingen ett positivt eller negativt resultat. Tolkningen av resultatet är att verksamheter som ger ett positivt re-

sultat bör genomföras medan verksamheter som ger ett negativt resultat inte bör genomföras. Den fråga som analysen besvarar är om projektet som analyseras är värt att genomföras.

En svårighet med CBA som uppstår vid utvärderingar av hälso- och sjukvården är att utfallet måste värderas i monetära värden. Att sätta monetära värden på hälsoeffekter kräver metoder som exempelvis willingness to pay/willingness to accept.

Tabell 2 visar en sammanställning av de olika hälsoekonomiska analysmetoder som finns för att jämföra olika behandlingar

MODELLANALYSER KOMPLETTERAR

Det är inte alltid möjligt att genomföra kliniska prövningar av teknologier inom hälso- och sjukvården. Det kan till exempel handla om behandlingsalternativ som av etiska skäl inte slumpmässigt kan tilldelas patienter, det kan också vara svårt att genomföra en klinisk prövning av tids- eller kostnadsskäl.

Användning av en modell som beskriver det aktuella sjukdomsförloppet kan då vara ett alternativ för att skatta kostnader och effekter för en kohort (en grupp människor) över tid. Även i situationer där en klinisk prövning existerar används ofta modeller för att inkludera effekter och kostnader i tidsperioden bortom den kliniska prövningens slut.

Kliniska prövningar kan också vara begränsade i hur många strategier som utvärderas medan man i ekonomiska utvärderingar oftast vill kunna ta i beaktande alla möjliga alternativ samtidigt. Vidare är utfallsmåttet i en klinisk prövning ofta intermediärt, det vill säga man mäter något, till exempel kardiovaskulära händelser, som är mätbart på kort sikt och som antas ha samband med den slutliga effekten på hälsan, som ofta är överlevnad.

En modell som beskriver sjukdomsförloppet och sambandet mellan kardiovaskulära händelser och överlevnad kan då användas för att skatta behandlingens slutliga effekt på hälsan. Sammantaget finns sällan all relevant information om kostnader och effekter i en och samma kliniska studie och modeller är då användbara verktyg för att kombinera data från olika källor (epidemiologiska, kliniska, ekonomiska) och att testa olika

Tabell 2. Hälsoekonomiska analysmetoder – en översikt

Analysmetod	Värdering kostnader	Identifiering av konsekvenser	Mätning och värdering av konsekvenser
Kostnadsminimeringsanalys	Kronor	Identiska i alla relevanta avseenden	Ingen
Kostnadseffektanalys	Kronor	En effekt av betydelse, gemensam för båda alternativen men uppnådd i olika grad	I för sammanhanget naturlig fysisk enhet till exempel vunna levnadsår, minskat antal rökare etc.
Kostnadsnyttoanalys	Kronor	En eller flera hälsoeffekter, behöver inte vara gemensamma för alternativen	Kvalitetsjusterade levnadsår (QALY) eller varianter av detta
Kostnadsintäktsanalys	Kronor	En eller flera effekter, behöver inte vara gemensamma för alternativen	Kronor

antaganden om risker, effektivitet, kostnader etcetera.

Inom hälsoekonomiska utvärderingar används begreppet "modell" i betydelsen av en matematisk struktur som beskriver hälsorelaterat och/eller ekonomiskt utfall för patienter eller populationer under olika scenarier. Det är dock viktigt att poängtera att modeller inte ska ses som substitut för kliniska studier, utan som ett komplement för att öka användbarheten för beslutsfattaren.

SKARPT PRIORITERINGSINSTRUMENT

Hälsoekonomiska analyser som ett hjälpmedel för prioritering inom sjukvården är här för att stanna. Läkemedelsförmånsnämnden som främst har till uppgift att besluta vilka läkemedel som ska ingå i läkemedelsförmånen baserar sina beslut i hög grad på hälsoekonomiska argument.

Finner man att ett läkemedel inte uppfyller kravet på kostnadseffektivitet nekas det att subventioneras inom förmånen. I detta ligger givetvis en sammanvägning av medicinsk effekt och kostnader för samhället.

I socialstyrelsens riktlinjer för sjukvård och vård ingår nuförtiden också att kombinationer av sjukdomstillstånd och åtgärder ska rangordnas i prioriteringsordning. Det vill säga prioriteringen ska tjäna som underlag vid prioritering där högt prioriterade åtgärder bör väljas före åtgärder med lägre prioritet.

Dessa prioriteringar baseras på en sammanvägning av behov, behandlingens medicinska effekt och kostnadseffektivitet. För prioriteringsbeslut inom cancer är just skärningen mellan patienternas behov och kostnadseffektivitet komplicerad.

Enligt prioriteringslagen skall patien-

ter med stora behov sättas före de med mindre behov. Rimligt är att se de flesta cancerpatienter som patienter med stora behov. Samtidigt kan vi här hitta behandlingar med mycket liten eller osäker effekt som samtidigt är mycket kostsamma.

Det innebär att om man enbart går på behovskriteriet kan man riskera att behandlingar med oändligt höga kostnadseffektkvoter, det vill säga kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår, tolereras. Vilket för en hälsoekonom verkar synnerligen oetiskt.

Det ska bli mycket intressant att läsa de riktlinjer för bröstcancer, kolorektalcancer och prostatatacancer som kommer ut senare i vår. Särskilt hur man löser den inneboende konflikten mellan behov och kostnadseffektivitet.

LARS-ÅKE LEVIN DOCENT I HÄLSOEKONOMI, LINKÖPINGS UNIVERSITET LEDARMOT I LÄKEMEDELSFÖRMÅNSNÄMNDEN



Kompetens, kvalitet och kapacitet

Välkommen att remittera dina patienter till oss. Vi erbjuder:

- Diagnostik av hög kvalitet
- Specialistkompetenta läkare
- Välutrustade digitala avdelningar
- Drop in/korta väntetider
- Snabba svar och hög tillgänglighet

Som remittent kan du alltid nå en radiolog för råd och diskussion. Tillsammans ger våra avdelningar heltäckande radiologisk service med följande undersökningar: konventionell röntgen, ultraljud, mammografi, magnetkamera (MR), datortomografi (DT), bentätetsmätning (DEXA) och endoskopi.

Genom våra MeR-tjänster kan vi erbjuda eRemisser och eSvar samt möjligheten att se röntgenbilder online. Mer information finns på vår webbplats www.medicinskrontgen.se.

Medicinsk Röntgen är ett kunskapsföretag som ingår i Praktikertjänst. Vi är landets största privatdrivna röntgenföretag med fristående avdelningar i Stockholm, Malmö och Västerås. Vi granskar också mammografiscreeningbilder i Lund och Malmö. 33 radiologer med ca 200 medarbetare utför årligen mer än 340 000 undersökningar.

STOCKHOLM:

Hötorget	08-412 29 32
Jakobsbergs sjukhus	08-587 321 73
Liljeholmens Centrum	08-556 303 70
Läkarhuset Farsta	08-683 42 50
Läkarhuset Fruängen	08-97 72 42
Läkarhuset Odenplan	08-587 101 26
Läkarhuset Skärholmen	08-449 57 82
Läkarhuset Vällingby	08-687 77 20
Löwenströmska sjukhuset	08-587 332 75

MALMÖ:

Läkarhuset Ellenbogen	040-20 80 85
Slottstadens Läkarhus	040-98 50 14

VÄSTERÅS:

Eriksborg	021-15 71 60
-----------	--------------

Medicinsk Röntgen

PRAKTIKERTJÄNST
HÄLSO- OCH SJUKVÅRD

ANGIOGENESHÄMMANDE BEHANDLING NY LOVANDE STRATEGI

Angiogeneshämning med målstyrd behandling eller lågdos kontinuerlig cytostatikabehandling är en ny, lovande strategi för cancerbehandling. Data visar att behandlingarna har effekt vid ett flertal sjukdomar, som metastaserande colorektalcancer, bröstcancer, lungcancer och njurcancer och biverkningarna har varit acceptabla, skriver överläkare **Barbro Linderholm** universitetssjukhuset, Linköping.

Redan 1971 föreslog Judah Folkman att läkemedel som hämmar angiogenes skulle kunna användas för behandling av cancer⁽¹⁾. Angiogenes betyder utveckling av nya blodkärl från tidigare existerande kärl. Denna process innefattar nedbrytning av kärlets basalmembran, samt migration och delning av endotelceller (sprouting). Därefter bildas kärllumen, tillväxtfaktorer produceras och attraherar olika typer av celler som krävs för utveckling av ett nytt, fungerande kärl.

Normal angiogenes är en strikt reglerad process som är nödvändig för bland annat reproduktion (utveckling av corpus luteum), graviditet och tidig postnatal utveckling. Angiogenes är också av betydelse för skelettillväxt och sår-läk-

ning. Patologisk angiogenes finns beskrivet vid ett flertal välkända sjukdomar som till exempel diabetes, reumatoid artrit, psoriasis och i tumörer.

Hanahan och Weinberg har beskrivit angiogenes som en av sex nödvändiga egenskaper hos tumörer (*figur 1*)⁽²⁾.

TUMÖRRELATERAD ANGIOGENES

Redan när en tumör nått en storlek av 1–2 kubikmillimeter blir näringstillförseln (syre och näringsämnen) via diffusion otillräcklig. Bildning av nya blodkärl blir då nödvändig för fortsatt tillväxt.

Det finns ett flertal identifierade både stimulerande (VEGF, FGF, PDGF, EGF, IL-8 och TGF- β) och hämmande faktorer (angiostatin, endostatin och trombo-

spondin-1)⁽³⁾. Normalt finns en balans mellan dessa som gör att angiogenes hos friska vuxna vanligen är en "tyst" process. När tumören förändras från att vara avaskulär till vaskulär eller angiogenesberoende brukar man tala om en så kallad "angiogenic switch".

De angiogenesstimulerande faktorerna dominerar då över de med hämmande funktion (*figur 2*). Detta drivs av miljöfaktorer (hypoxi, hypoglykemi och inflammation) och genetiska förändringar (aktivering av onkgener som *RAS*, *RAF* och *TP53*)⁽³⁾. Dessutom stimulerar både tumörcellerna och celler i immunförsvaret (till exempel makrofager) angiogenes genom produktion av angiogenesstimulerande faktorer.

Denna typ av angiogenes leder dock till dåliga blodkärl, de är förgrenade, dilaterade och har defekt basalmembran. Detta underlättar för inväxt i kringliggande vävnad och sannolikt också för spridning av cancerceller i blodet som sedan kan ge upphov till fjärrmetastaser.

ANGIOGENES I TUMÖR

Angiogenes mättes först genom att man i mikroskop under standardiserade för-

hållanden räknade antal blodkärl, så kallad "microvessel density" (MVD). För detta användes antikroppar som binder till endotelceller, som von Willenbrandt-faktorn (faktor VIII Rag), CD31 eller CD34. Majoriteten, men inte alla, kliniska studier har visat en korrelation mellan hög MVD i primärtumören och kortare överlevnad vid till exempel bröstcancer, icke-småcellig lungcancer, prostatacancer, leukemier och lågmaligna lymfom.

De motstridiga resultaten kan sannolikt delvis förklaras av att metoden till viss del är subjektiv. En annan nackdel med denna metod har varit avsaknad av ytterligare biologisk information.

Ett annat alternativ är att kvantitativt bestämma nivåer av angiogenesstimulerande faktorer. För detta har olika varianter av så kallade ELISA-metoder använts (enzyme-linked immunosorbent assay). De mest studerade faktorerna har varit basic fibroblast growth factor (bFGF) och vascular endothelial growth factor (VEGF). Med denna metod kan tumörhomogenat, serum/plasma och urinprover analyseras.

Under senare år har kvantitativa mätningar av angiogenesstimulerande faktorer till stor del ersatt MVD. Ingen av metoderna används i klinisk rutin, utan enbart i forskningssyfte.

VEGF

Ett flertal studier av bland annat kärlpermeabilitet och angiogena faktorer ledde 1989 till kloningen av VEGF, även kallad vascular permeability factor, (VPF)⁽⁵⁾. VEGF är den angiogenesstimulerande faktor som bäst korrelerat till överlevnad hos cancerpatienter.

Den första studien där man bestämt nivåer av VEGF i primärtumörer från patienter med körtelnegativ bröstcancer med en ELISA-metod publicerades 1997 av Gasparini och medarbetare. Resultaten visade att patienter som hade ett högt VEGF-innehåll hade signifikant sämre prognos än de med lägre värden.

VEGF stimulerar delning och migration av endotelceller och till skillnad från andra angiogenesstimulerande faktorer ökar VEGF också kärlpermeabiliteten, vilket teoretiskt kan underlätta tidig metastasering. VEGF motverkar också apoptos i tumörceller, undertryck-

er det antitumorala immunsvaret och ökar resistens mot strålbehandling.

Ett högt uttryck av VEGF är korrelerat med sämre överlevnad för patienter med flera vanliga tumörtyper som till exempel colorektalcancer, bröstcancer, icke-småcellig lungcancer, njurcancer och lymfom⁽⁶⁾. Det prognostiska värdet av VEGF har visat sig vara tidsberoende,

"Redan 1971 föreslog Judah Folkman att läkemedel som hämmar angiogenes skulle kunna användas för behandling av cancer."

med störst prognostiskt värde för tidiga återfall⁽⁷⁾.

Hypoxi som ofta finns i centrum av en tumör är den enskilt viktigaste VEGF-stimulerande faktorn. Stimulering sker via hypoxia inducible factor 1, (HIF-1), en mediator för svar på hypoxi. Uttryck av VEGF ökar också genom inaktivering av tumorsuppressorgener som *VHL* och *TP53*, och genom aktivering av onkgenerna *RAS* och *RAF*. Även steroidhormoner, framför allt östradiol, men också progestiner, stimulerar VEGF-uttryck och ett estrogen responsiv element (ERE) har identifierats i promotorregionen av VEGF-genen. Detta är rätt logiskt med tanke på VEGF:s viktiga funktion vid graviditet.

VEGF är ett homodimeriserande glykoprotein som verkar via specifika tyrosinkinasreceptorer som uttrycks på endotelcellerna och på benmärgens stamceller. Det finns minst sju isoformer av VEGF, dessa är olika stora och generellt sett finns de större i vävnad (extracellulär matrix) och de mindre i blodbanan. Det finns tre VEGF-receptorer (VEGF-R1–R3) (figur 3), som strukturellt och funktionellt liknar den familj, epidermal growth factor receptor (EGFR), som HER2 tillhör.

Efter bindning av VEGF till receptorer aktiveras nedströms signalkaskader: PI3K, Akt, Raf-1 och MAPK, vilket leder till de biologiska effekterna av VEGF, bland annat delning och migration (figur 4a-c). VEGF har högst affinitet till VEGF-R1, vilken dock både kan

stimulera och hämma angiogenes, det sistnämnda genom att den extracellulära domänen späalkas loss och binder/inaktiverar cirkulerande VEGF.

Den viktigaste effekten sker efter bindning till VEGF-R2 som fosforyleras cirka 10 gånger effektivare än VEGF-R1. Det är via denna receptor som den permeabilitetsökande effekten sker. VEGF-R3 är den huvudsakliga mediatoren för lymfangiogenes (nybildning av lymfkärl).

SERUM-VEGF

De två minsta VEGF-isoformerna (121 och 165 aminosyror) frisätts i blodbanan, medan de större normalt finns i extracellulär matrix; om det finns behov av dem kan dessa efter klyvning också återfinnas i cirkulationen. Prekliniska data har visat att många tumörtyper frisätter VEGF och patienter med spridd cancersjukdom har ofta förhöjda VEGF-nivåer i blodet. Det eventuella kliniska värdet av serum-VEGF och andra angiogena faktorer har undersökts i ett flertal studier. Förhöjda värden har rapporterats hos majoriteten av patienter med metastatisk sjukdom oberoende av primärtumör⁽⁸⁾. Bröstcancerpatienter med fjärrmetastaser har haft högre serum-VEGF-nivåer än patienter med lokalrecidiv.

Initialt fanns en förhoppning om att serum/plasma-nivåer av VEGF eller andra angiogenesfaktorer skulle kunna fungera för tidig diagnos vid cancersjukdomar. Serum/plasma-nivåer av VEGF kan dock vara måttligt förhöjt vid ett flertal vanliga sjukdomar som kroniskt inflammatoriska sjukdomar, diabetes och ischemisk hjärtsjukdom.

Dessutom varierar serum-VEGF under menstruationscykeln med de lägsta nivåerna under sekretionsfasen. Detta har säkert bidragit till att eventuellt små ökningar av serum-VEGF på grund av en mindre primärtumör drunknar och inte gått att fastställa. Man har till exempel inte funnit någon skillnad mellan serum-VEGF hos patienter med primär bröstcancer och hos friska jämnåriga kontroller. Man fann inte heller någon korrelation mellan MVD/VEGF i primärtumören och serumnivåer av vare sig VEGF eller bFGF⁽⁸⁾.

Serum-VEGF-nivåer har också undersökts hos patienter som fått adjuvant

Karaktäriserande egenskaper för tumörceller



Figur 1. Källa Hanahan och Weinberg, Cell 2000.

tamoxifen. Nivåerna sjönk hos majoriteten, men steg hos dem som under behandlingen utvecklade endometrieförtjockning.

Högre nivåer av serum-VEGF vid colorektal- och ovarialcancer har varit korrelerat till fler återfall, detta har tolkats som tidig fjärrmetastaserings som inte alltid gått att verifiera med konventionell röntgen. Patienterna har sjunkit i VEGF-nivåer postoperativt. De med utebliven sänkning har haft sämre överlevnad, även detta har tolkats som orsakat av tidig fjärrmetastaserings.

Fler och större studier krävs för att få bättre kunskap om det eventuella kliniska värdet av ett kvarstående högt serum-VEGF postoperativt vid dessa sjukdomar. Skulle detta kunna vara en indikation på tidig mikrometastaserings som kräver ytterligare adjuvant behandling?

Fördelar som tillskrivits angiogeneshämmande behandling är att endotelcellerna som behandlingen är riktad emot är mera lättillgängliga för läkemedel. Dessutom är resistensutveckling genom förvärvade mutationer sannolikt ett mindre problem hos genetiskt mer stabila endotelceller än vid traditionell behandling som är riktade mot genetiskt instabila tumörceller. Samtidigt finns en heterogenitet bland endotelceller som varierar beroende på kärltyp, organ och sjukdomstillstånd.

"Angiogenic switch"

Stimulerande

Direkt

a-FGF b-FGF
EGF TGF- α

Indirekt

Angiogenin
TGF- β TNF- α
PGE2



Hämmande

TSP Angiostatin
Endostatin Vasostatin
Prolactin GH
INF α

Figur 2. Normalt är det balans mellan stimulering och hämning. Angiogenesstimulerande faktorer dominerar över de hämmande och den normala jämvikten upphävs.

ANGIOGENESHÄMMANDE BEHANDLING

Angiogenes kan principiellt hämmas på två sätt, med konventionella cytostatika och med målstyrd behandling. Endokrin

behandling (tamoxifen) har också haft en angiogeneshämmande effekt men bara i prekliniska modeller. Adjuvant tamoxifen har varit korrelerat till signifikant fler återfall hos patienter med högre VEGF-nivåer i både italienska och svenska studier, och om annan typ av endokrin behandling kan fungera bättre för dessa patienter vet vi inte i dag.

De flesta cytostatika har, förutom effekt på tumörcellerna, också effekt på endotelceller. Endotelcellerna återhämtar

mer än 6 mån.) på 32 procent⁽¹⁰⁾. Långvariga förbättringar uppnåddes hos knappt 10 procent av patienterna.

Patienter som hade effekt av behandlingen i mer än 6 månader hade signifikant lägre serum-VEGF-nivåer jämfört med före start av behandling. Detta har tolkats som att behandlingseffekten i alla fall delvis uppnås genom angiogeneshämning.

Senare genomfördes på samma institution en randomiserad fas III-studie där patienterna slumpades till CM med eller utan samtidig behandling med thalidomid. Kombinationsbehandlingen var inte effektivare, men hade mer biverkningar, egentligen de för thalidomid välkända som trötthet och uttalad förstopp-

"Normal angiogenes är en strikt reglerad process som är nödvändig för bland annat reproduktion, graviditet och tidig postnatal utveckling."

sig dock snabbare (inom 3–4 dygn) efter behandling, och detta påverkas inte genom högre cytostatikadoser. Traditionellt given behandling, vanligen var tredje vecka, har därför begränsad effekt på angiogenes. I prekliniska försök har cyklofosfamid i lägre doser dagligen (så kallad dormancy eller metronomic therapy) haft en större effekt jämfört med traditionell behandling, som hade måttlig effekt på tillväxt av bröstcancerceller och leukemiceller hos möss (*figur 5*)⁽⁹⁾.

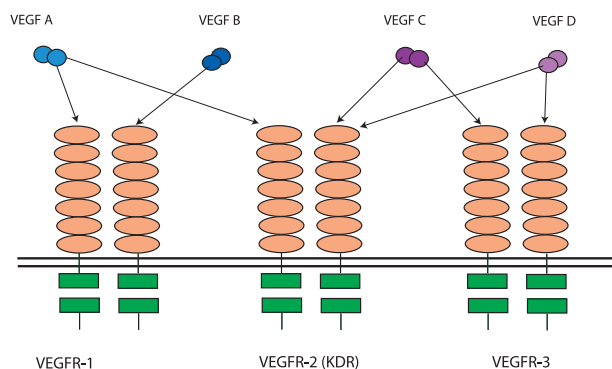
Peroralt cyklofosfamid och metotrexat (CM) i låga doser har studerats i en fas II-prövning hos patienter med metastaserande bröstcancer som sviktat på flera regimer. Resultaten visade en overall respons (inkluderande stabil sjukdom i

ning.

I en klinisk fas III-studie som drivs av den Internationella bröstcancerstudiegruppen (IBCSG) undersöks för närvarande om tillägg av lågdos CM under ett år efter adjuvant standardcytostatikabehandling hos receptornegativa bröstcancerpatienter minskar antalet återfall.

Dagligt cyklofosfamid har visat effekt hos patienter med generaliserad prostatacancer, och i kombination med bevacizumab hos patienter med återfall av ovarialcancer. Effekt av kombinationen lågdos CM och bevacizumab hos bröstcancerpatienter studeras för närvarande på Dana Farber Cancer Institute i Boston.

VEGF-receptorer (VEGFR1-3)



Figur 3.

MÅLSTYRD BEHANDLING

Flera målstyrda angiogeneshämmare är i klinisk prövning. De riktas dels mot specifika angiogenesmolekyler (till exempel SU5416, anti-VEGF-antikroppar eller interferon- α), dels mot endotelcellens funktioner (genom direkt endotelcellsinhibition via thalidomid och endostatin, genom hämning av matrixinteraktion via marimastat och neovastat eller genom blockad av molekyler på endotelcellens yta). Dessa behandlingar förväntas ha bättre effekt i kombination med andra behandlingsalternativ som cytostatikabehandling, endokrin behandling, immunterapi och strålbehandling.

Målstyrda behandlingsstrategier mot VEGF och dess receptorer kan delas in i två huvudgrupper; de som minskar koncentration av fritt aktivt VEGF och de som hämmar receptorsignalering.

Tyrosinkinashämmare är små molekyler som hämmar den normala fosforyleringen av tyrosinkinaset och därmed blockerar den intracellulära signalkaskad som tyrosinkinaset aktiverar normalt leder till⁽¹¹⁾. Prekliniska studier har visat att antikroppar både mot VEGFR-1 och VEGFR-2 kan inhibera tumörtillväxt och angiogenes.

Anti-VEGF-antikroppar binder VEGF, reducerar mängden fritt cirkulerande VEGF och hindrar VEGF att binda till receptorn. Prekliniska data har visat att anti-VEGF-antikroppar minskar kärlpermeabiliteten och den metastatiska förmågan. Om behandlingen ges tillsammans med kemoterapi finns en synergetisk effekt.

I kliniskt bruk finns för närvarande en antikropp mot fritt cirkulerande VEGF, bevacizumab (Avastin, Genen-

tech/Roche). Bevacizumab är en humaniserad monoklonal antikropp (93 procent human, 7 procent mus)⁽¹²⁾. Prekliniska studier har visat att bevacizumab minskar tumörens blodförsörjning, kärlpermeabilitet och det interstitiella vätskestrycket. I fas I- och fas II-studier har kombination med doxorubicin, carboplatin, paclitaxel, capecitabin och 5-FU/LV undersökts med god säkerhetsprofil.

Den första randomiserade fas III-studien där tillägg av en angiogeneshämmande substans till "standardcytostatikabehandling" visade en signifikant fördel för kombinationsbehandlingen presenterades på ASCO-konferensen 2003. Man jämförde en ny standardbehandling vid metastaserad colorektal cancer med eller utan tillägg av bevacizumab (5 mg/kg)⁽¹³⁾.

Studien visade ökad medianöverlevnad med tillägg av bevacizumab från 15,6 till 20,3 månader, vilket motsvarar en hazard ratio (HR) på 0,66 för sjukdomsassocierad död. Även den progressionsfria överlevnaden förbättrades (från 6,2 till 10,6 månader, HR 0,54). I en fas III-studie som inkluderade bröstcancerpatienter vid första återfall, randomiserades patienterna till veckovis paclitaxel med eller utan bevacizumab⁽¹⁴⁾.

Vid en något förlängd uppföljning som presenterades i San Antonio i december 2005 visade resultaten att patienterna i kombinationsgruppen hade signifikant högre andel responser; 13,8 procent jämfört med 29,9 procent för alla inkluderade patienter ($p < 0,0001$) och 16,0 procent jämfört med 37,7 procent för de med mätbar sjukdom ($p < 0,0001$) (figur 6a).

Man fann också en förlängd tid till progress på drygt 5 månader (från 6,1

"Patologisk angiogenes finns beskrivet vid ett flertal välkända sjukdomar som till exempel diabetes, reumatoid artrit, psoriasis och i tumörer."

till 11,4 månader HR 0,5, 95 procent CI 0,4-0,6 $p < 0,0001$) (figur 6b). Ännu är uppföljningen för kort för en säker bedömning av total överlevnad. Resultat med längre uppföljning väntas bli presenterade på ASCO-konferensen i juni 2006.

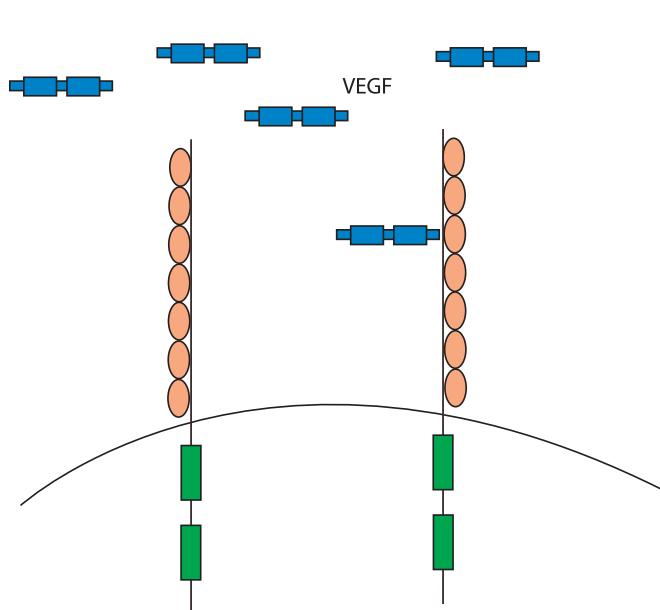
För bröstcancer finns en tidigare publicerad negativ fas III-studie, där man undersökte värdet av tillägg av bevacizumab till capecitabin senare i sjukdomsförloppet (andra eller tredje linjens behandling). Patienterna hade tidigare fått behandling med både antracycliner och taxaner. Resultaten visade signifikant högre andel svar men ingen förlängning av progressionsfri överlevnad. Möjligen kan detta förklaras av att bevacizumab sattes in sent i sjukdomsförloppet, prekliniska studier har visat att uttryck av olika angiogenesstimulerande faktorer varierar över tid under sjukdomsprogress (figur 7).

Biverkningarna i studierna har varit acceptabla och innefattade blödning (0,9 procent), tromboembolism (1,2 procent), hypertension och proteinuri (2,4 procent). Hypertoni har varit den vanligaste biverkan och har rapporterats hos cirka 20 procent av patienterna (11 procent grad 3-hypertoni). Hypertoni har framgångsrikt behandlats med sedvanlig antihypertensiv behandling.

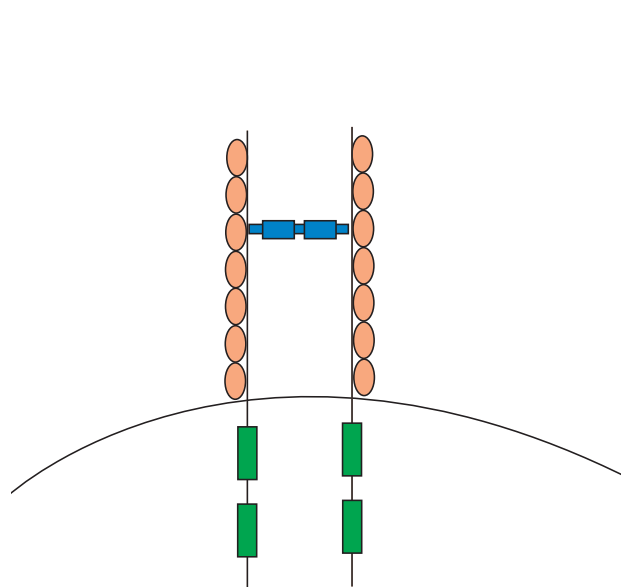
I studier med colorektalcancer har ett fåtal patienter (1,5 procent) drabbats av tarmperforation. Detta har inte setts i studier med bröstcancerpatienter. Inför behandling med bevacizumab ska patienterna ha normala koagulationsparametrar och inte ha genomgått större kirurgi den senaste månaden, de ska inte ha haft någon trombos eller hjärtinfarkt det senaste halvåret och inte ha kända CNS-metastaser.

Behandling med bevacizumab som singeldrog har också visat en förlängd tid till progression vid njurcancer jämfört med placebo, och effekt med kom-

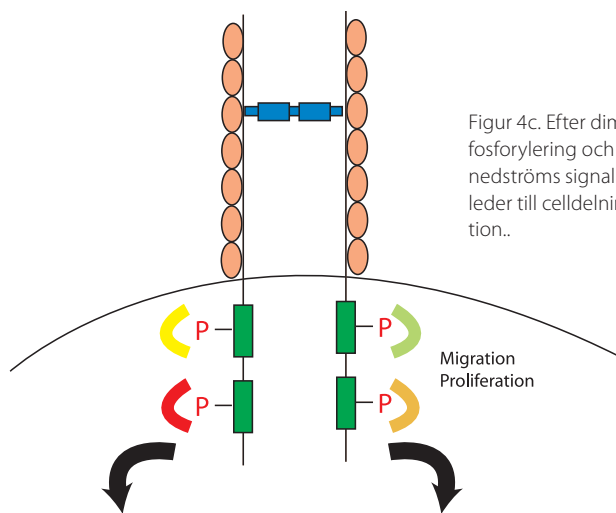
VEGF:s funktion via VEGFR



Figur 4a. Fritt cirkulerande VEGF binder till receptorn.



Figur 4b. Receptorn dimeriseras.



Figur 4c. Efter dimerisering sker fosforylering och aktivering av nedströms signalkaskader, som leder till celledelning och migration..

Migration
Proliferation

binationsbehandling har även setts vid lungcancer. För patienter med colorectal- eller bröstcancer undersöks nu värdet av bevacizumab i kombination med cytostatikabehandling adjuvant.

MÅLSTYRD ANGIOGENESHÄMNING

Om angiogenes är beroende av ett flertal faktorer vars aktivitet varierar under sjukdomsprogress vore samtidig blockering av ett flertal av dessa ett sätt att optimera behandlingen. Effekt av läkemedel som blockerar ett flertal tyrosinkinasreceptorer undersöks nu i flera kliniska studier. PTK87/ZK222584 (Novartis/Schering) är en peroral tyrosinkinashämmare som blockerar funktionen

av VEGF-R1-3 och även PDGFR- β . PTK/ZK222584 har visat effekt i kliniska fas II-studier som inkluderat patienter med colorektalcancer, bröstcancer, njurcancer och glioblastom. Randomiserade fas III-studier pågår i colorektalcancer.

SU11248 (Pfizer) är en "oral multitarget tyrosin kinase inhibitor" som hämmar inte bara VEGFR och PDGFR, utan även stem cell factor receptor (KIT), FLT3, och glial cell line neutrophilic factor receptor. Resultaten från en fas II-studie, som inkluderat 64 bröstcancerpatienter, som tidigare fått ett flertal regimer (upp till fyra linjer) för metastaserande sjukdom, inklusive antracykliner

och taxaner, visade effekt hos 16 procent av patienterna.

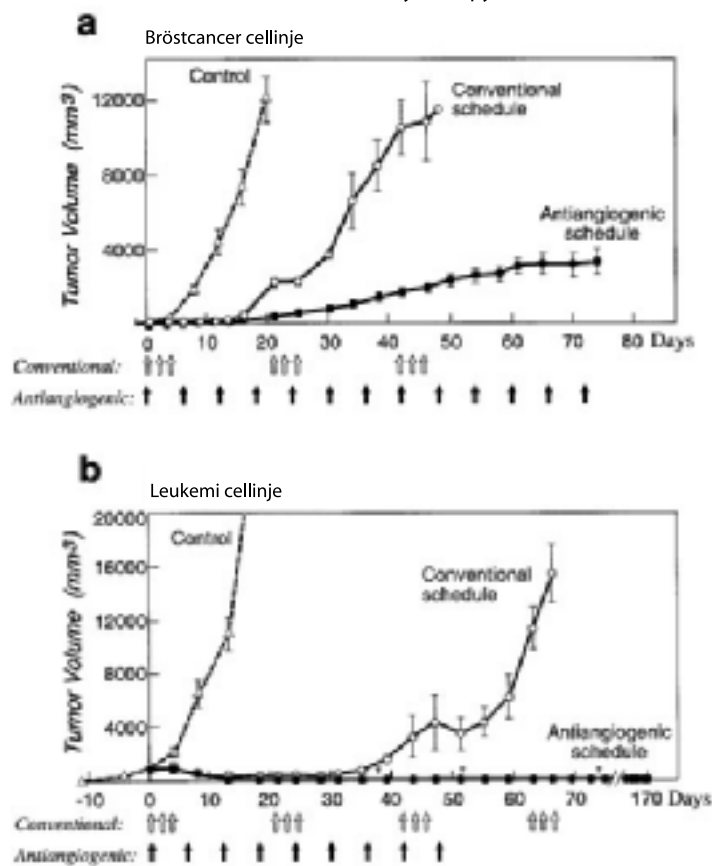
Behandlingen, som är peroral, gavs morgon och kväll i fyra veckor, följt av två veckor utan behandling. Totalt hade sju patienter partiell respons (11 procent) och tre patienter stabil sjukdom mer än sex månader (5 procent), mediantid till progress var tio veckor. Vanligaste icke hematologiska biverkningar var kraftig trötthet, illamående, kräkningar och anorexi. Hand-foot syndrom och huvudvärk rapporterades också.

Grad III-neutropeni rapporterades hos 35 procent men inga neutropena infektioner. I USA planeras nu fortsatta studier i kombination med cytostatika (veckovis paclitaxel) eller trastuzumab. Man kommer även att undersöka effekten hos patienter tidigare i sjukdomsförloppet.

ANDRA MÅLSTYRDA BEHANDLINGAR

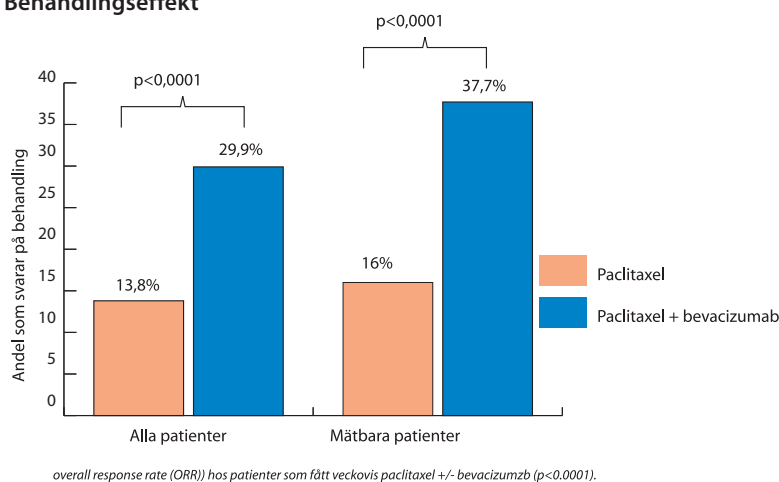
Det finns ett flertal andra målstyrda behandlingar som i dag befinner sig i tidiga kliniska prövningar. Dessa är till exempel VEGF-trap, en löslig VEGF-receptor med hög affinitet för cirkulerande VEGF, som förhindrar att VEGF binder till sin receptor. Angiozyme är ett ribozym som hämmar VEGF-syntes genom klyvning av VEGF-R1-mRNA. Studier pågår, bland annat i bröstcancer och colorektalcancer, men har ännu inte visat övertygande vinster.

"Dormancy therapy"



Figur 5 (a-b). Prekliniska studier som visar större effekt med lågdos kontinuerligt cyklofosamid än med konventionellt schema. Källa: Browder et al, 2000.

Behandlingseffekt



Figur 6a. Overall response rate (ORR) hos patienter som fått veckovis paclitaxel +/- bevacizumab ($p < 0,0001$).

Neovastat som utvinns ur hajbrosk hindrar också VEGF-bindning till receptorer. Dessutom hämmas matrix metalloproteinaser, vilket inducerar programmerad celldöd eller apoptos av endotelcellerna. Man får även en ökning av en normalt förekommande angiogen-

hämmer, angiostatin. Fas III-studier pågår i icke-småcellig lungcancer och i njurcancer.

Vilka patienter har nytta av angiogeneshämmande behandling?

Kritik har framförts, inte minst från

svenskt håll, för att patienterna inte selekterades, till exempel med avseende på VEGF-nivåer, innan de inkluderades i studier med bevacizumab. Man har dock samlat in material från studierna och undersökt MVD och VEGF i primärtumörerna med både immunohistokemi och på mRNA-nivå, samt också bestämt serumnivåer av både VEGF och vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1) före start av behandling utan att kunna korrelera några av dessa till effekt av behandlingen.

Inte heller i den italienska studien där lågdos CM-behandling undersöktes gav serum-VEGF-värdena före start av behandlingen någon behandlingsprediktiv information⁽¹⁰⁾. Nivåerna sjönk dock hos patienter som hade effekt av behandlingen och liknande resultat finns från en svensk studie där effekt av veckovis paclitaxel undersöktes i relation till nivåer av plasma-VEGF. Inte heller här hade VEGF-nivån före start av behandling något behandlingsprediktivt värde, däremot hade de patienter som hade effekt av behandlingen signifikant lägre VEGF-nivåer efter tre månaders behandling. Möjligen kan serum/plasma-nivåer av VEGF användas för att monitorera effekten av behandlingen.

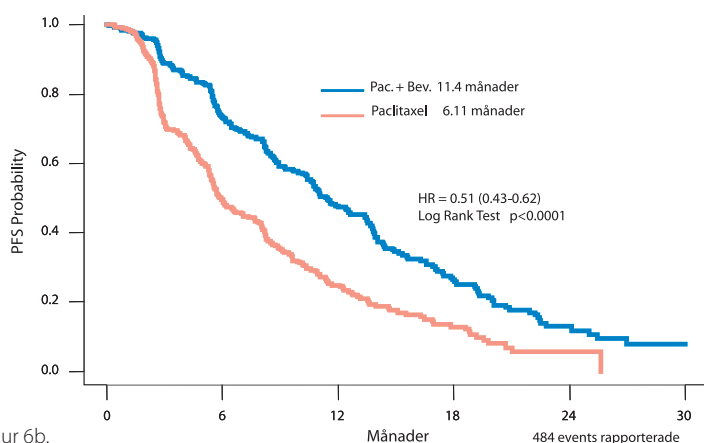
Varför korrelerar inte VEGF-uttryck eller nivåer med effekt av angiogeneshämmande behandling?

Man kan göra en jämförelse med "idealfaller" överuttryck/amplifiering av HER2 och effekt av en humaniserad antikropp riktad mot denna receptor (trastuzumab).

Till skillnad från överuttryck av HER2, är högt VEGF inte kopplat till en stabil genetisk förändring. VEGF är ett cytokin som uppregleras relativt snabbt efter stimulering/behov, med påföljande uppreglering av dess receptorer (inom några timmar i prekliniska modeller).

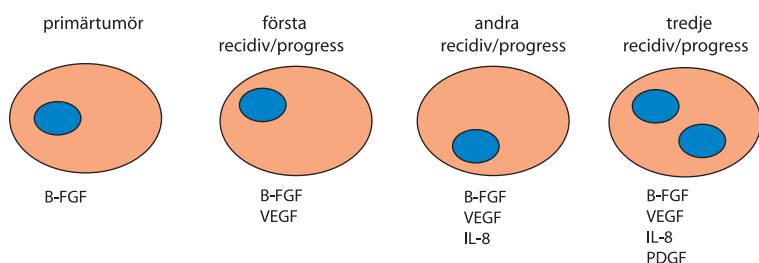
Som tidigare nämnts har majoriteten av patienter med generaliserad cancer förhöjda VEGF-nivåer i blodet, därför skulle man kunna föreslå att de flesta bör ha nytta av en behandling riktad mot cirkulerande VEGF. Så enkelt är det dock inte, och variation av uttryck av olika angiogenesstimulerande faktorer mellan patienter och över tid och viss påverkan av VEGF-nivåer av andra icke-

Progressionsfri överlevnad



Figur 6b.

Variation över tid av angiogenesstimulerande faktorer



Figur 7. Uttryck av angiogenesstimulerande faktorer varierar under sjukdomsprogress i prekliniska modeller. Källa: F Bertolini, 2003.

cancerrelaterade faktorer kanske delvis kan förklara detta.

Sammanfattningsvis är VEGF-uttryck i primärtumör, eller nivåer i blod före start av behandling inte korrelerat till effekt av vare sig målstyrd behandling med bevacizumab eller lågdos cytotostatikaterapi. I fas III-studien med bröstcancerpatienter som fick veckovis paclitaxel med eller utan bevacizumab undersöks nu det eventuella prediktiva värdet av urin- bFGF. Urin-bFGF har haft ett värde inom barnonkologin för att monitorera effekt av vissa behandlingar.

Det eventuella prediktiva värdet av VEGF-polymorfismer och så kallade genprofiler i primärtumörerna undersöks också. Studier från Milano har visat att bestämning av cirkulerande viabla och apoptotiska endotelceller i blod korrelerar till effekt av behandling. Man har studerat lågdos CM för bröstcancerpatienter och lågdos cytotostatika i kombination med Interferon- α för patienter med lågmaligna lymfom. Andra nyare

metoder som kan vara av värde för att selektera rätt patient till rätt behandling inkluderar gen- och proteinprofiler.

SAMMANFATTNING

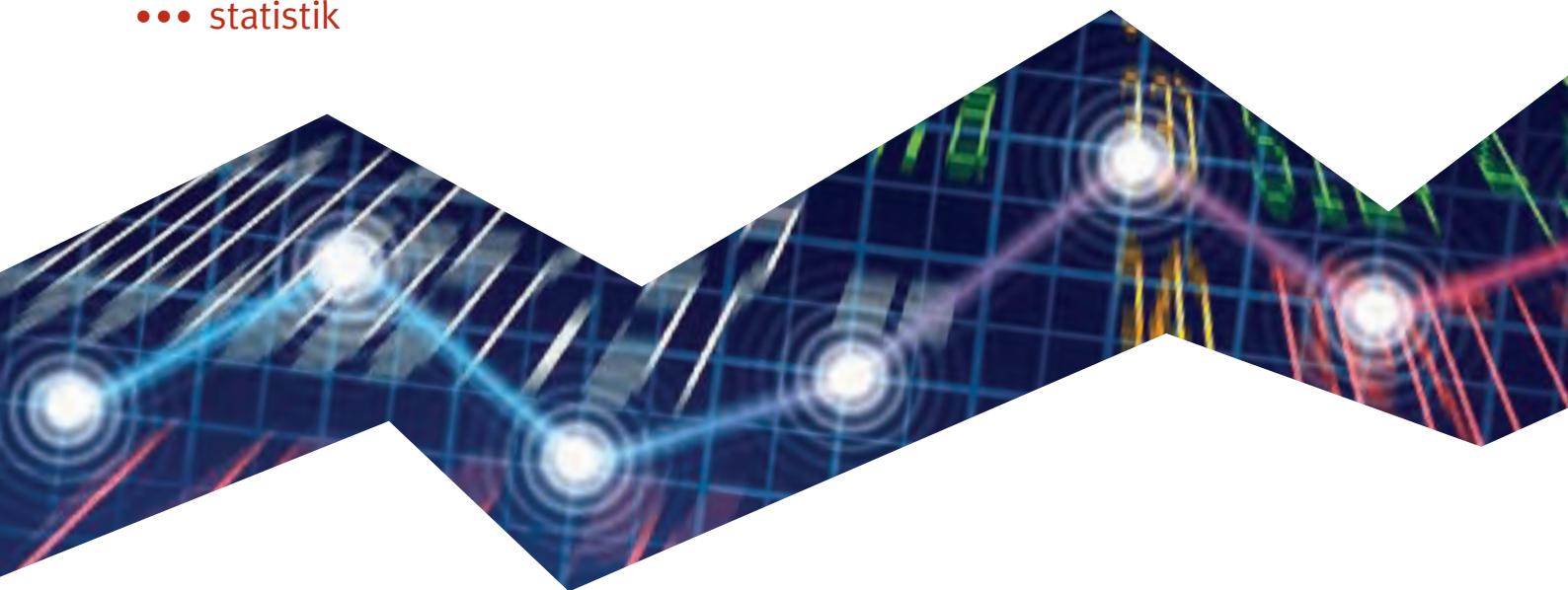
Angiogeneshämning med målstyrd behandling eller lågdos kontinuerlig cytotatikabehandling är en ny lovande strategi för cancerbehandling. Det finns nu data som visar effekt vid ett flertal sjukdomar, som metastaserande colorektalcancer, bröstcancer, lungcancer och njurcancer och biverkningarna har varit acceptabla.

Värdet av angiogeneshämmande behandling undersöks nu adjuvant med bevacizumab vid colorektal- och bröstcancer, och med lågdos cytotatikabehandling vid receptornegativ bröstcancer. Fortsatt forskning för att hitta pålitliga behandlingsprediktiva faktorer, ökad kunskap om optimal tidpunkt för insättande av behandlingen, bästa dosering, behandlingskombination och intervall pågår.

Referenser

1. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med* 1971;285:1182-1186.
2. Hanahan D and Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000, Jan 7;100 (1): 57-70. Review.
3. Bergers G and Benjamin LE. Tumorigenesis and the angiogenic switch. *Nat Rev Cancer* 2003;3:401-410.
4. Keck PJ, Hauser SD, Krivi G et al. Vascular permeability factor, an endothelial cell mitogen related to PDGF. *Science* 1989;246:1309-12.
5. Leung DW, Cachianes G, Kuang WJ et al. Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen. *Science* 1989;246:1306-9.
6. Poon RT, Fan ST, Wong J. Clinical implications of circulating angiogenic factors in cancer patients. *J Clin Oncol* 2001;19:1207-25.
7. Linderholm BK, Gruvberger S, Fernö M, Bendahl PO, Malmström P. Vascular endothelial growth factor is a strong predictor of early distant recurrences in a prospective study of premenopausal women with lymph-node negative breast cancer. Submitted Feb 2006.
8. Yamamoto Y, Toi M, Kondos et al. Concentration of vascular endothelial growth factor in the sera of normal controls and cancer patients. *Clinical Cancer Res*; 2: 821-826, 1996.
9. Browder T, Butterfield CE, Kraling BM, Shi B, Marshall B, O'Reilly MS, Folkman J. Antiangiogenic scheduling of chemotherapy improves efficacy against experimental drug-resistant cancer. *Cancer Res*. 2000 Apr 1;60(7):1878-86.
10. Colleoni M, Rocca A, Sandri MT, Zorzino L, Masci G, Nole F, Peruzzotti G, Robertson C, Orlando L, Cinieri S, de BF, Viale G, Goldhirsch A. Low-dose oral methotrexate and cyclophosphamide in metastatic breast cancer: antitumor activity and correlation with vascular endothelial growth factor levels. *Ann Oncol*. 2002 Jan;13(1):73-80.
11. Dvorak HF, Brown LF, Detmar M, Dvorak AM. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor, microvascular hyperpermeability, and angiogenesis. *Am J Pathol* 1995;146:1029-1039.
12. Ferrara N, Hillan KJ, Gerber H-P, Novotny W. Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer. *Nature Rev* 2004;3:391-400.
13. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2335-2342.
14. Miller KD, Wang M, Gralow J et al. A randomized phase III trial of paclitaxel plus bevacizumab as first-line therapy for locally recurrent or metastatic breast cancer: a trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group (E2100). 28th San Antonio Breast Cancer Symposium, Dec 8-11, 2005, abstract # 3.





LÄTT ATT HITTA STATISTIK OM CANCER

Var hittar jag cancerstatistik som rör en viss cancerform eller ett visst geografiskt område? Hur kan jag förse patienter, anhöriga och allmänhet med lättillgänglig statistik om cancer? **Lotti Barlow**, registeransvarig för cancerregistret, och **Mats Talbäck**, statistiker, båda vid Epidemiologiskt centrum, Socialstyrelsen, redovisar några exempel på var det går att finna svar på frågor om cancer.

Vet du till exempel...?

>> Hur många personer i Sverige i dag som någon gång fått en cancerdiagnos?

>> Om insjuknande i cancer i matstrupen har ökat?

>> Om insjuknande och dödlighet i bröstcancer ökar eller minskar?

>> Om tjocktarmscancer hos kvinnor är vanligare i Skåne än i Norrland?

>> Hur stor 10-årsöverlevnaden i urinblåsecancer är?

Svaren hittar du i artikeln.

Grunden för statistiken om cancerinsjuknande finns i hälsodataregistren vid Socialstyrelsens Epidemiologiska centrum, EpC. Uppgifter om hur många som insjuknar i cancer finns i det nationella cancerregistret, men viktig kunskap kan man även hämta från patient- och dödsorsaksregistret.

Mycket av statistiken finns tillgänglig på Socialstyrelsens webbplats. Dess-

utom har EpC tillsammans med Cancerfonden tagit fram rapporten Cancer i siffror⁽¹⁾. Denna rapport innehåller statistik om insjuknande, dödlighet och överlevnad, men också kort information om riskfaktorer och möjligheter att förebygga och behandla olika cancersjukdomar.

Vid de regionala cancerregistren samlas uppgifter om cancerfall inom respektive region. Vid dessa center finns mycket statistik framtagen på regional nivå. Inom vården finns också ett antal kvalitetsregister för olika cancerformer där man kan få fram viktig kunskap.

Nedan följer information om var man kan hitta den nationella statistiken och exempel på vad den kan ge.

CANCERREGISTRET

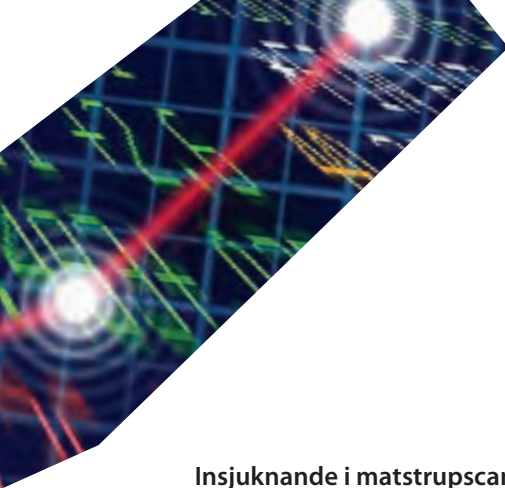
Sverige har haft ett nationellt heltäckande cancerregister sedan 1958. Registret innehåller uppgifter om 1,6 miljoner maligna cancerfall. I dag lever drygt 350

000 individer som någon gång blivit diagnostiserade med cancer, vilket motsvarar 3,9 procent av befolkningen.

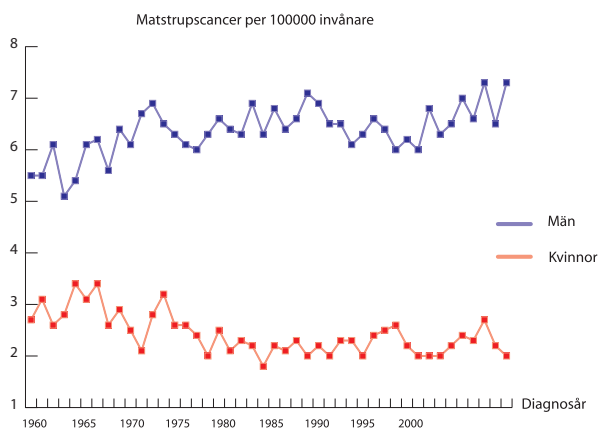
Genom att alla som bedriver hälso- och sjukvård är skyldiga att anmäla alla maligna och vissa benigna cancerfall som diagnostiseras har detta register relativt god täckning och kvalitet⁽²⁾. Uppgifter rapporteras från flera olika källor, som från den kliniskt ansvarige, från laboratorieundersökning, från cytologiprovtagning och från obduktion.

Sedan registret startade publiceras årsrapporten Cancer Incidence in Sweden⁽³⁾. Här finns, utöver den årliga statistiken information om cancerutvecklingen, prevalens och sannolikheten att diagnostiseras i cancer upp till olika åldrar. Dessutom finns vissa regionala uppgifter redovisade.

Denna rapport, som ingår i Sveriges officiella statistik, finns tillgänglig på Socialstyrelsens webbplats. För den som är intresserad av mer detaljerad informa-



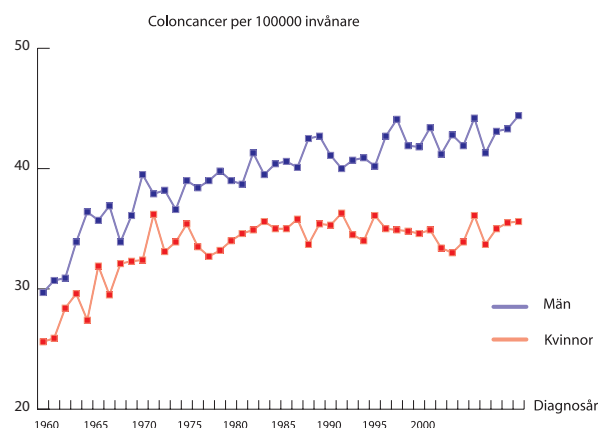
Insjuknande i matstrupscancer



Figur 1: Insjuknade i matstrupscancer i Sverige 1960–2004, åldersstandardiserat.

Källa: Cancer Incidence in Sweden 2004

Insjuknande i tjocktarmscancer



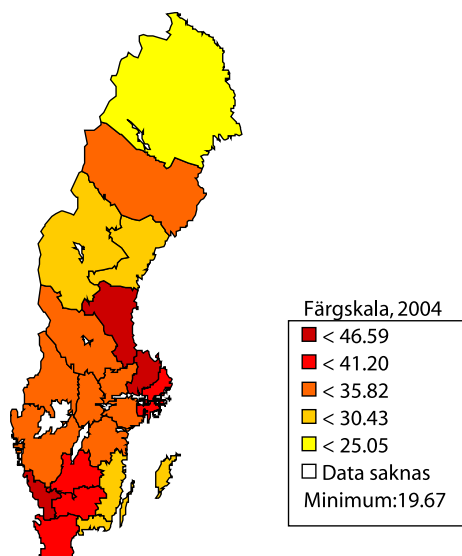
Figur 2: Insjuknade i tjocktarmscancer i Sverige 1960–2004, åldersstandardiserat.

Källa: Cancer Incidence in Sweden 2004

Insjuknande i tjocktarmscancer i Sveriges län

Åldersstandardiserad incidens per 100 000 enligt befolkningen 2000.
Ålder: 0 - 85+. Diagnos: 153 Tjocktarm. oavsett tumörtyp.

År: 2004
Kvinnor Riket : 35.95



Figur 3: Insjuknande i tjocktarmscancer i Sveriges län 2004, kvinnor, åldersstandardiserat.

Källa: Socialstyrelsens statistikdatabas

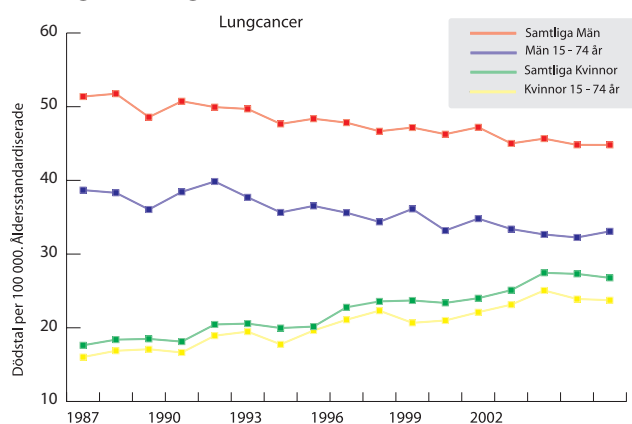
tion finns också Socialstyrelsens statistikdatabaser. Statistiken kan brytas ner på tumördiagnos och tumörtyp, kön, åldersgrupp och geografisk nivå. Statistiken som går tillbaka till 1970 kan tas fram i form av kartor, tabeller, stapel- eller trenddiagram.

Här följer två exempel på diagram ur Cancer Incidence in Sweden 2004 samt en karta hämtad från Socialstyrelsens statistikdatabas:

- Insjuknandet i matstrupscancer (*figur 1*) har sedan 1960-talet hos män varit relativt konstant fram till mitten av 1990-talet, varefter en viss ökning kan noteras. Kvinnors insjuknande har legat konstant över hela perioden och på en lägre nivå jämfört med män.

- Tjocktarmscancer är den fjärde vanligaste cancerdiagnosen hos män och den näst vanligaste hos kvinnor. Knappt sju procent av de manliga cancerdiagnoserna 2004 hos män var tjocktarmscancer och cirka åtta av de kvinnliga. Efter att man tar bort effekten av ålder, så kallad åldersstandardisering, (*figur 2*) är diagnosen något vanligare bland män. Ökningstakten under den senaste 10-årsperioden har varit cirka 0,7 procent per år för båda könen.

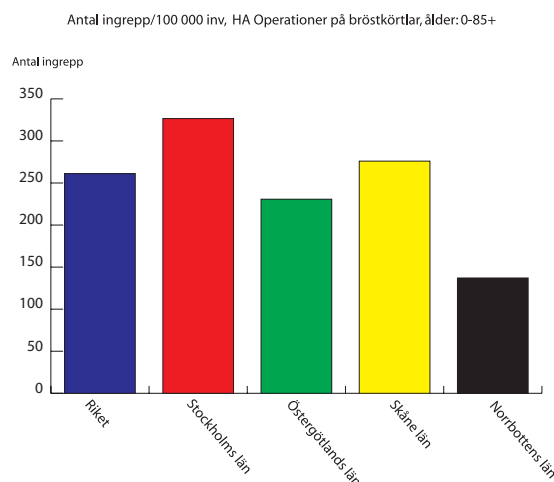
Dödlighet i lungcancer



Figur 4: Dödligheten i lungcancer i Sverige 1987–2003, totalt samt i åldrarna 15–74 år, åldersstandardiserat.

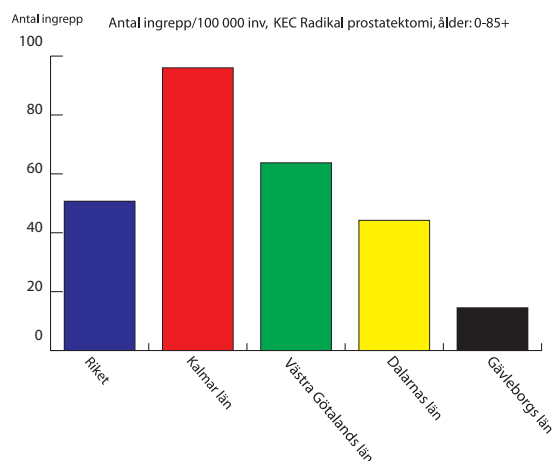
Källa: Dödsorsaker 2003

Operationer på bröstkörtlar



Figur 5: Operationer på bröstkörtlar 2004, i fyra olika län och i hela riket. Antal operationer per 100 000 invånare.

Operationer på prostatektomi



Figur 6: Operationer på radikal prostatektomi 2004, i fyra olika län och i hela riket. Antal patienter per 100 000 invånare.

Källa: Socialstyrelsens statistikdatabas

• Ett enkelt sätt att undersöka om det finns regionala skillnader vad gäller cancerförekomst är att presentera data i form av en karta. Av kartan på sid 75 framgår att tjocktarmscancer hos kvinnor tycks vara vanligare förekommande i södra Sverige (figur 3).

DÖDSORSAKSREGISTRET

Statistik över dödsorsaker i Sverige finns ända sedan 1749. Omkring 93 000 personer avlider årligen i Sverige. Ungefär 24 procent har cancer som underliggande dödsorsak (den sjukdom eller skadeorsak som inledde den kedja av sjukdomshändelser som direkt ledde till döden).

Varje läkare som utfärdar ett dödsorsaksintyg är skyldig att skicka detta till Socialstyrelsen inom tre veckor.

Årligen publiceras rapporten "Dödsorsaker" som även den ingår i Sveriges officiella statistik⁽⁴⁾. Denna rapport innehåller uppgifter om antal döda i olika åldersgrupper och trender för vissa dödsorsaker.

Den visar också hur obduktionsfrekvensen förändrats över tid. Från att ha varit så hög som 50 procent i början av 1970-talet är obduktionsfrekvensen nu nere i 14 procent (knappt 19 procent för män och 10 procent för kvinnor). Även för dödsorsaker finns en särskild statistikdatabas där man kan jämföra dödsorsaker, åldrar eller regioner med varandra från 1997.

• Figur 4 är ett exempel från den senaste dödsorsaksstatistiken vad gäller dödligheten i lungcancer. Den har bland män minskat medan den ökat bland kvinnor under de senaste årtiondena. Fortfarande dör dock fler män än kvinnor av lungcancer.

PATIENTREGISTRET

Det nationella patientregistret är heltäckande sedan 1987 och innehåller uppgifter om samtliga avslutade vårdtillfällen i slutenvård, deras vårdtid och om de genomgått operation. Totalt rör det sig om behandling av drygt 60 000 cancerpatienter per år.

Numera ska det även finnas uppgifter om läkarbesök inom den öppna vården vid sjukhus. Rapporteringen fungerar inte fullständigt och därför är denna statistik tyvärr ännu inte komplett. Man beräknar att det är nästan 13 miljoner

läkarbesök inom öppenvården per år. Av dessa har cirka tio miljoner rapporterats till Socialstyrelsen, av vilka 24 procent saknar diagnosuppgift.

I två statistikdatabaser, Diagnoser i slutenvård och Operationer i slutenvård, kan man själv välja vilken cancerform, vilken operation eller vilken åldersgrupp man vill studera.

I databasen över operationer kan man dessvärre inte kontrollera vilken diagnos patienten vårdats för.

- Genom att välja operation och några regioner och därefter rangordna dem får man en snabb överblick över skillnaderna mellan olika geografiska områden. *Figur 5 och figur 6* är två exempel på detta.

CANCER I SIFFROR

Ett flertal gånger har publikationen *Cancer i siffror* tagits fram. Detta är ett samarbete mellan Epidemiologiskt centrum och Cancerfonden. Den är primärt framtagen för att på ett enkelt sätt beskriva och förklara cancersjukdomars utveckling, förekomst och dödlighet.

Cancer i siffror är avsedd för en mycket bred målgrupp. Oavsett om man är patient, anhörig, hälso- och sjukvårdspersonal, politiker eller tillhör en intresserad allmänhet kan man lätt tillgodogöra sig information ur publikationen.

De 31 vanligaste cancersjukdomarna är beskrivna utifrån symptom, diagnos, behandling, prognos, orsaker och riskfaktorer. Dessutom har man försökt beskriva eventuella geografiska skillnader. Ett särskilt uppslag är också avdelat för barncancer (0–14 år).

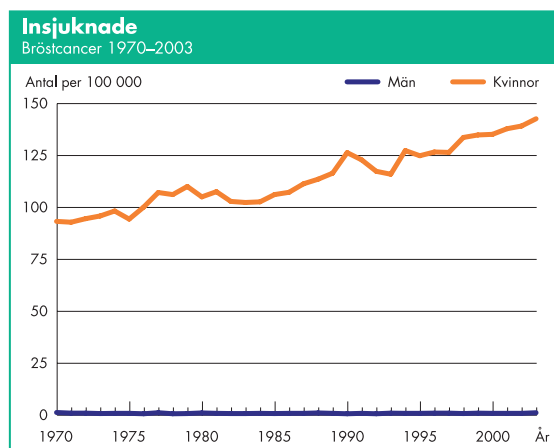
- De två diagrammen (*figur 7 och figur 8*) är hämtade från ett uppslag i *Cancer i siffror*. För bröstcancer kan man se att insjuknandet har ökat under en lång följd av år vilket åtminstone delvis har att göra med att kvinnor föder barn senare i livet och att långvarig östrogenbehandling ökar riskerna för bröstcancer.

Cancer i siffror finns att ladda ner från någon av organisationernas webbplats. Den kan även beställas per telefon från Cancerfonden.

CANCERÖVERLEVNAD

Med hjälp av hälsodataregisten har ett flertal studier gjorts kring överlevnaden i cancer. År 2004 publicerades en studie⁽⁹⁾ som skattar den förväntade överlevnaden för patienter som blivit diagnosti-

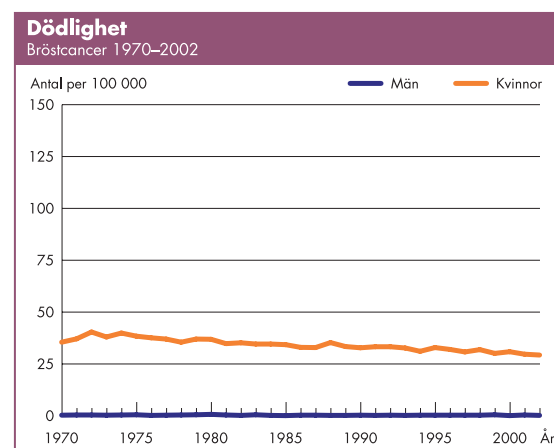
Insjuknande i bröstcancer



Figur 7. Insjuknande i bröstcancer i Sverige, åldersstandardiserat.

Källa: *Cancer i siffror 2005*

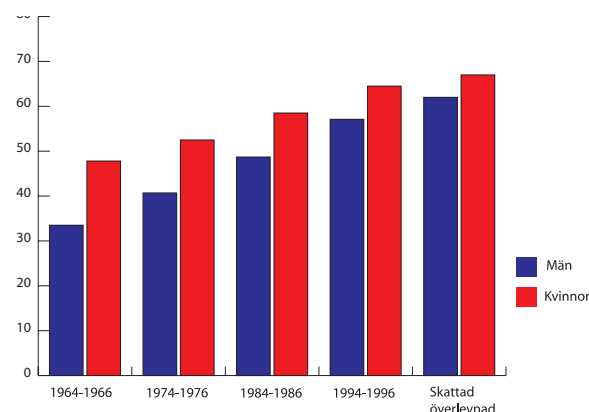
Dödlighet i bröstcancer



Figur 8. Dödlighet i bröstcancer i Sverige, åldersstandardiserat.

Källa: *Cancer i siffror 2005*

Överlevnad fem år efter diagnos



Figur 9. Faktisk överlevnad fem år efter diagnos samt skattad överlevnad för patienter som diagnostiserades i början av 2000-talet.

Källa: *Folkhälsorapport 2005*



Cancer i siffror finns att ladda ner från någon av organisationernas webbplatser. Den kan även beställas per telefon från Cancerfonden.

serade i början av 2000-talet. Dessa skattningar jämförs med den faktiska överlevnaden för patienter som fått sin diagnos upp till 20 år tillbaka i tiden (figur 9).

Över lag fortsätter överlevnaden efter cancerdiagnos att förbättras. För vissa cancerformer, som lungcancer, är dock förbättringen i långtidsöverlevnad marginell. För urinblåsecancer uppskattas den relativa överlevnaden för patienter som diagnostiserats i början av 2000-talet till 68 procent för män och 64 procent för kvinnor, vilket är en förbättring med cirka 2 procentenheter jämfört med de patienter som diagnostiserats tio år tidigare.

I Folkhälsorapport 2005 ges även en översiktlig beskrivning och analys av några cancersjukdomars utveckling⁽⁶⁾.

REGISTREN OCH FORSKNING

I publikationen Hälsodataregister räddar liv⁽⁷⁾ finns det flera exempel på studier där man använt hälsodataregistren, som exempelvis:

- hur östrogenbehandling påverkar kvinnans risk för bröstcancer,
- om radon i bostäder påverkar insjuknandet i lungcancer,
- om elektromagnetiska fält ökar risken för barncancer samt
- om screening för bröst- och livmoderhalscancer har haft effekt på dödligheten.

Hälsodataregistren skyddas av absolut sekretess hos myndigheten. För känsliga personuppgifter, som hälsa, innehåller personuppgiftslagen (PUL) ett principiellt förbud att använda uppgifterna, men det finns två undantag från förbudet:

1. När den enskilde lämnar ett uttryckligt samtycke.
2. Forskningsprojekt som godkänts av forskningsetisk nämnd.

Innan personuppgifter eventuellt kan lämnas ut för forskningsändamål måste även en "menprövning" göras för att säkerställa att det står klart att den eller de som berörs av uppgiften inte lider skada eller men av att uppgifterna lämnas ut.

En särskild skrift som beskriver vilka regler som gäller vid behandling av personuppgifter i forskningen finns på Socialstyrelsens webbplats⁽⁸⁾.

ÖPPENHET UTVECKLAR VÅRDEN

Framtiden bör ha mer fokus på öppna jämförelser och kvalitetsindikatorer. Socialstyrelsen och Sveriges kommuner och landsting (SKL) är överens om att man som underlag för såväl medborgare som profession i mycket större utsträckning än hittills bör redovisa resultat och kvalitet i hälso- och sjukvården inklusive den onkologiska vården.

Resultaten bör kunna redovisas på riks-, regional-, landstings- och eventuellt sjukhusnivå. Det finns naturligtvis en del tolknings- och metodproblem när det gäller att redovisa resultat nedbrutna

på små geografiska områden eller enheter, men det får inte hindra att statistik görs tillgänglig. Detta är en viktig del av ett öppet demokratiskt samhälle. Socialstyrelsen är dessutom övertygad om att öppna jämförelser skapar incitament för att utveckla vården.

Referenser

1. Cancer i siffror 2005. Populärvetenskapliga fakta om cancer – dess förekomst, bot och dödlighet. Stockholm: Socialstyrelsen; Cancerfonden, 2005
2. Socialstyrelsens föreskrifter och allmänna råd om uppgiftsskyldighet till cancerregistret vid Socialstyrelsen, 2003:13.
3. Cancer Incidence in Sweden 2004. Endast publicerad på Socialstyrelsens webbplats.
4. Dödsorsaker 2003. Endast publicerad på Socialstyrelsens webbplats.
5. Mats Talbäck, Måns Rosén, Magnus Stenbeck, Paul W. Dickman. Cancer patient survival in Sweden at the beginning of the third millennium – predictions using period analysis. Cancer Causes and Control 2004;15:967-976.
6. Folkhälsorapport 2005. Stockholm: Socialstyrelsen, 2005
7. Hälsodataregister räddar liv. Stockholm: Socialstyrelsen, 2005
8. Personuppgifter i forskningen. Stockholm: Statistiska centralbyrån, Datainspektionen, Socialstyrelsen, 2005

Publikationerna kan sökas på www.socialstyrelsen.se

LOTTI BARLOW REGISTERANSVARIG FÖR CANCERREGISTRET, EPIDEMIOLOGISKT CENTRUM, SOCIALSTYRELSEN

MATS TALBÄCK STATISTIKER, EPIDEMIOLOGISKT CENTRUM, SOCIALSTYRELSEN